

Reaktionen von 1,2-Diketonen mit Malonsäurederivaten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Hubert Roeber

aus Bad Nauheim

Marburg/Lahn 1974

Buch- und Offsetdruckerei Kombächer, Marburg

Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 15. 11. 1974

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 12. 1974

Berichterstatter: Professor Dr. K. Hartke

Mitberichterstatter: Professor Dr. Dr. h. c. H. Böhme

Reaktionen von 1,2-Diketonen mit Malonsäurederivaten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Hubert Roeber

aus Bad Nauheim

Marburg/Lahn 1974

Buch- und Offsetdruckerei Kombächer, Marburg

Die vorliegende Arbeit entstand am
Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie der Philipps-
Universität Marburg/Lahn auf Anregung
und unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. Klaus Hartke.

Für seine großzügige Unterstützung
und seinen stets hilfreichen Rat
möchte ich Herrn Professor Hartke
an dieser Stelle herzlich danken.



Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

	Seite
1. Einleitung	1
2.1. Umsetzungen von Diacetyl und Malonitril unter Piperidinkatalyse	5
2.2. Umsetzungen von Diacetyl und Malonitril unter Alkoholatkatalyse	7
2.3. Spektroskopische Untersuchungen an <u>3A</u> und <u>5A</u>	8
3. Hydrolyse und Abbau der Dicyan-diaza-bicyclo[3.3.0]octandione <u>3A</u> und <u>5A</u>	14
3.1. Abbau von <u>3A</u>	14
3.1.1. Alkalische Hydrolyse	14
3.1.2. Saure Hydrolyse	16
3.2. Abbau von <u>5A</u>	20
3.2.1. Salzsäure Hydrolyse	20
3.2.2. Hydrolyse von <u>5A</u> in Bromwasserstoffsäure	23
3.2.3. Reaktionen des Bislactons <u>11a</u>	24
4. Nebenprodukte der Reaktion von Diacetyl und Malonitril	27
4.1. Nebenprodukte bei Piperidinkatalyse	27
4.2. Nebenprodukte bei Alkoholatkatalyse	44
4.3. Umsetzungen mit β -Alanin/Eisessig	45
5. Umsetzungen von Malonitril mit anderen 1,2-Diketonen	45

	Seite
5.1. Umsetzungen mit Benzil	45
5.2. Umsetzungen mit 1-Phenyl-1,2-propandion	46
5.3. Umsetzungen mit symmetrischen aliphatischen Diketonen	47
6. Reaktionen der 3-Azacyclopenten-2-one <u>17</u> , <u>26</u> und <u>28</u>	48
6.1. Säurekatalysierte Reaktion mit Wasser	48
6.2. Basenkatalysierte Reaktionen mit 1,2-Diketonen	50
6.3. Reaktionen mit dem 3,10-Dioxa-7-azatetracyclo-undecan <u>18</u>	52
7. Umsetzung von 1,2-Diketonen mit Cyanacetamid, Cyanessigester und Malonester	53
7.1. Umsetzungen von Diacetyl mit Cyanessigester und Cyanacetamid	53
7.2. Umsetzung weiterer 1,2-Diketone mit Cyanacetamid	55
7.3. Umsetzungen der 3-Cyan-5-hydroxy-3-azacyclopenten-2-one mit C-H-aciden Verbindungen	64
7.3.1. Reaktionen von <u>23a</u> mit Malonitril, Cyanacetamid, Cyanessigester und Malonester	64
7.3.2. Reaktionen von <u>23b</u> mit Malonitril	69
7.3.3. Reaktionen von <u>23f</u> mit Malonitril	70
7.3.4. Reaktionen der Methylphenylpyrrolinone <u>23d</u> und <u>23e</u> mit Malonitril	72
8. Massenspektrometrische Untersuchungen an 2,6- bzw. 2,8-Diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dionen	80
9. Zusammenfassung	86

Experimenteller Teil

	Seite
Allgemeine Bemerkungen	91
4,8-Dicyan-1,5-dimethyl-2,6-diaza-cis-bicyclo- [3.3.0]-octan-3,7-dion (<u>3A</u>)	92
4,6-Dicyan-1,5-dimethyl-2,8-diaza-cis-bicyclo- [3.3.0]octan-3,7-dion (<u>5A</u>)	94
4,8-Dicarbamoyl-1,5-dimethyl-2,6-diaza-cis- bicyclo[3.3.0] octan-3,7-dion (<u>6</u>)	96
4,8-Dicarboxy-1,5-dimethyl-2,6-diaza-cis- bicyclo[3.3.0] octan-3,7-dion (<u>7</u>)	97
1,5-Dimethyl-2,6-diaza-cis-bicyclo [3.3.0] octan- 3,7-dion (<u>4</u>)	98
4-Carbamoyl-6-cyan-1,5-dimethyl-2,8-diaza-cis- bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (<u>8</u>)	99
4,6-Dicarboxy-1,5-dimethyl-2,8-diaza-cis- bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (<u>9</u>)	101
1,5-Dimethyl-2,8-diaza-cis-bicyclo [3.3.0] octan- 3,7-dion (<u>10a</u>)	102
1,5-Dimethyl-2,8-dioxa-cis-bicyclo [3.3.0] octan- 3,7-dion (<u>11a</u>)	103
3-Acetyl-3-methylpentandisäure (<u>12a</u>)	104
Monoimid von <u>10a</u> (<u>13a</u>)	105
Monoanilid von <u>10a</u> (<u>14a</u>)	106
3-Acetyl-3-methylpentandisäuredimethylester (<u>15a</u>)	108
3-Cyan-5-dicyanmethyl-4,5-dimethyl-3-azacyclo- penten-2-on (<u>17</u>)	109

1,5-Dicyan-4-imino-2,6,9,11-tetramethyl-8-oxo-3,10-dioxa-7-azatetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}]undecan (18) 110

Methylierungsprodukt von 18 (19) 112

Hydrolyseprodukte von 18 und 19 (20, 21) 113

3-Cyan-5-hydroxy-3-azacyclopenten-2-one (23a-f) 115

4-Amino-3,5-dicyan-6,7-dimethyl-7-piperidyl-azacyclohepta-3,5-dien-2-on (25) 121

3-Cyan-5-dicyanmethyl-4-methyl-5-phenyl-3-azacyclopenten-2-on (26) 122

4,5-Diäthyl-3-cyan-5-dicyanmethyl-3-azacyclopenten-2-on (28) 123

Phenyl- und Äthylhomologe zu 18 bzw. 20 (30a,b - 34a,b) 124

(Z)-5-Benzal-4-benzyl-3-cyan-3-azacyclopenten-2-on (38a) 133

4-Äthyl-5-äthyliden-3-cyan-3-azacyclopenten-2-on (38b/39b) 134

3-Cyan-4-isopropyl-5-isopropyliden-3-azacyclopenten-2-on (38c) 135

2,8-Dihetero-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dione aus 23a und methylenaktiven Verbindungen: 40, 41a, 41b, 42, 43 136

1,5-Diäthyl-4,6-dicyan-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]-octan-3,7-dion (46) 143

1,5-Diäthyl-4,8-dicyan-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]-octan-3,7-dion (47) 145

4,8-Dicyan-1,5-diphenyl-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]-octan-3,7-dion (48) 146

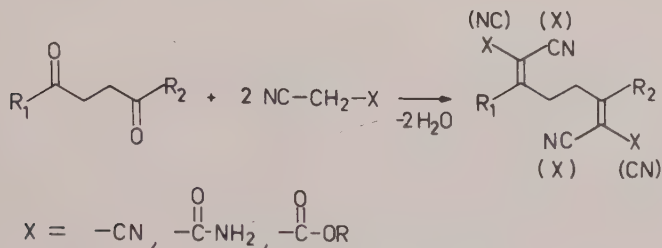
4,6-Dicyan-1,5-diphenyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]-octan-3,7-dion (49) 147

Phenylmethylsubstituierte Homologe zu 3A und 5A: 50, 51A, 52A, 52B 148

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Bei Umsetzungen von Diketonen mit methylenaktiven Verbindungen erhielten K. Hartke und R. Matusch ¹⁾ bei Einsatz von 1,4-Diketonen die erwarteten bis-Kondensationsprodukte ²⁾ nach folgendem Schema:



Diese führten unter wechselnden Reaktionsbedingungen zu Folgeprodukten mit Cyclopentadien-, Pseudoazulen- oder Pentalenstruktur.

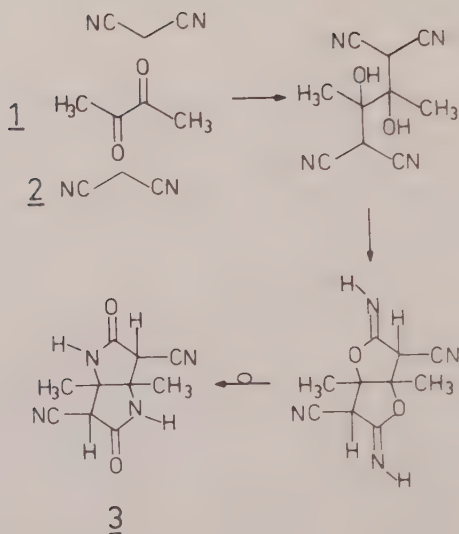
Bei dem Versuch, Diacetyl 1 als 1,2-Diketon entsprechend mit Malonitril 2 umzusetzen, trat unerwarteterweise keine Wasserabspaltung ein, sondern es entstanden unter Katalyse mit Piperidin bzw. Natriummethylat zwei unterschiedliche Verbindungen der gleichen Summenformel $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$.

Matusch ³⁾ formulierte für die Bildung dieser Verbindungen den im folgenden Formelbild skizzierten Reaktionsweg, der

1) K. Hartke und R. Matusch, Angew. Chem. 84, 61 (1972)

2) Org. Reactions, Vol. 15, 204 ff

3) R. Matusch, Diss. Marburg 1971



jeweils Addition eines Moleküls Malonitril an je eine Carbonylgruppe, zweifache Thorpe-Reaktion ^{4,5)} der Nitrilgruppen mit den dabei gebildeten Hydroxylgruppen und anschließende Dimroth-Umlagerung ⁶⁾ beinhaltet.

In Anlehnung an die Formulierung von Matusch soll im Rahmen dieser Arbeit auch die Reaktion einer Nitrilgruppe mit einer Hydroxylgruppe als Thorpe-Reaktion bezeichnet werden, wenn darunter auch ursprünglich nur die Reaktion von Nitrilgruppen mit aktiven Methylengruppen verstanden wird.

Unter Berücksichtigung der Arbeiten von Nef ⁷⁾ kann man die Reaktion allerdings auch als intramolekulare basenkatalysierte Bildung eines Iminoesters auffassen.

4) Org. Reactions, Vol. 15, 28 ff

5) C.W. Moore und J.F. Thorpe, J.Chem.Soc. 93, 165 (1908)

6) M. Wahren, Z. Chem. 9, 241 (1969)

7) J.U. Nef, Annalen 287, 265 (1895)

Für die resultierende Bislactamverbindung 3 sind folgende sterische Überlegungen von Interesse:

1. Prinzipiell sollte sowohl eine cis- als auch eine trans-Verknüpfung der beiden Fünfringe möglich sein. Letztere erschien chemisch wenig wahrscheinlich ⁸⁾ und wurde von Matusch auch auf Grund von Modellbetrachtungen ausgeschlossen. Trans-verknüpfte Fünfringe sind zwar in einigen Fällen beobachtet worden ^{9,10,11)}, erwiesen sich aber als instabiler als die entsprechenden cis-Verbindungen.

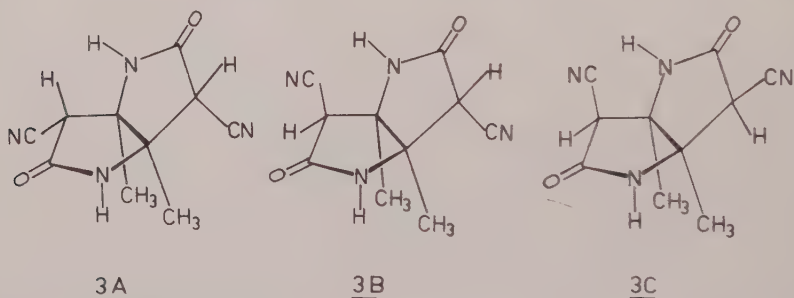
Neben dem trans-4,4,8,8-Tetramethyl-2,6-dioxa-bicyclo[3.3.0]-octan ¹²⁾ sind auch verschiedene trans-verknüpfte Fünfringe mit 2,4-Diaza-7-thia-bicyclo[3.3.0]octan-Struktur, d.h. mit dem Biotin, das allerdings in cis-Verknüpfung vorliegt, verwandte Verbindungen bekannt ^{13,14)}.

Weinges und Mitarbeiter ¹⁵⁾ stellten die cis- und trans-Isomeren des 1,5-Dimethyl-3,7-dithiabicyclo[3.3.0]octans und des 3,7-Dimethyl-3-oxa-7-thia-bicyclo[3.3.0]octans dar.

-
- 8) S.D. Mikhno und Mitarb., Khim. geterotsikl. Soedinenii 1970, 12, 1609 - 1613; Chem. Inform. B 16 - 327 (1971)
- 9) J.W. Barrett u. R.P. Linstead, J.Chem.Soc. 1935, 436
J.Chem.Soc. 1935, 1069
- 10) J.W. Barrett und R.P. Linstead, J.Chem.Soc. 1936, 611
- 11) L.N. Owen und A.G. Peto, J. Chem.Soc. 1955, 2383
- 12) H.-R. Krüger, P. Weyerstahl, H. Marschall und F. Nerdel, Chem.Ber. 105, 3553 - 3565 (1972)
- 13) S.A. Harris, R. Mazingo, D.E. Wolf, A.N. Wilson und D. Folkers, J.Amer.Chem.Soc. 67, 2102 (1945)
- 14) F. Ellis, P.G. Sammes, M.B. Hursthouse und S. Neidle, J.Chem.Soc. Perkin Trans., I 1972, 12, 1560 - 1563
- 15) K. Weinges, M. Weber und K. Klessing, Chem.Ber. 106, 2305 - 2309 (1973)

Einführung von sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen in diese Verbindungen führt jedoch stets zur Begünstigung der cis-Verknüpfung und unter Berücksichtigung des Doppelbindungscharakters der in 3 vorliegenden beiden Lactamgruppierungen ließ sich das Molekül weder mit dem Dreiding- noch mit dem Kalottenmodell in der trans-Form aufbauen.

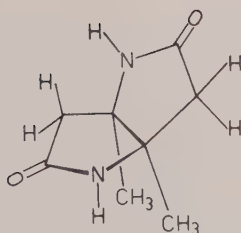
2. Das 2,6-Diaza-cis-bicyclo[3.3.0] octan-3,7-dion 3 sollte in den drei diastereomeren Formen 3A, 3B und 3C vorliegen können - die jeweiligen Enantiomere sind nicht auf-



geführt - ; und Matusch postulierte auf Grund der Infrarot- und besonders der Protonenresonanzspektren für das bei Piperidinkatalyse entstandene Produkt die Struktur 3A, für das methylatkatalysierte Produkt die Struktur 3B.

Falls die von Matusch postulierten Strukturen 3A und 3B zuträfen, sollte es nun möglich sein, durch Verseifen der Nitrilgruppen und Decarboxylierung der jeweils entstehenden bis- β -Ketocarbonsäure die Verbindungen 3A und 3B zum gemeinsamen Grundgerüst 4 abzubauen und so einen chemischen Strukturbeweis zu führen. Da zudem F. Freeman in seinem Sammelreferat ¹⁶⁾ eigene Umsetzungen von Diacetyl mit Malonitril

16) F. Freeman, The Chemistry of Malononitrile, Chem. Rev. 69: 616 (1969)



4

erwähnt, deren Endprodukte er nicht identifizieren konnte, schien es interessant und sinnvoll, die Reaktion auf Zwischen- und Nebenprodukte zu untersuchen, die näheren Aufschluß über den Reaktionsverlauf geben könnten.

Schließlich sollte durch Variation der Dicarbonylverbindung und der methylenaktiven Komponente festgestellt werden, ob allgemeinere Anwendungsmöglichkeiten für die von Matusch beobachtete Reaktion bestehen.

2.1. Umsetzungen von Diacetyl und Malonitril unter Piperidinkatalyse

Da bei den Umsetzungen von Matusch die Ausbeuten an 3A mit 11 % relativ gering waren, unternahm ich zunächst Versuche, durch Variation der Reaktionsbedingungen die Ausbeute zu verbessern. Im Rahmen dieser Versuche wurden Methylenchlorid, Chloroform, Benzol und Äther als Lösungsmittel verwendet, als Katalysatoren neben Piperidin auch Pyrrolidin, Pyridin, Morpholin, Ammoniumacetat sowie β -Alanin/Eisessig.

Dabei zeigten sich erhebliche Abhängigkeiten von Temperatur sowie Konzentration und Art des Katalysators. Auch erwies es sich für die Ausbeuten an 3A als wichtig, ob mit oder ohne Wasserabscheider gearbeitet wurde.

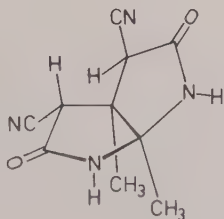
3A wurde dabei nur unter Piperidin- bzw. Pyrrolidinkatalyse erhalten. Auch dann ergaben sich je nach Versuchsbedingungen Ausbeuten zwischen 0 und 30 %; außerdem wurden stark schwankende Mengen an Nebenprodukten isoliert, die z.T. auch bei Katalyse mit Ammoniumacetat bzw. β -Alanin/Eisessig erhalten wurden und auf die im Abschnitt 4.1. näher eingegangen werden soll.

Versuche, jeweils eine Komponente langsam zuzutropfen oder bei hoher Verdünnung in einer Cyclisierungsapparatur zu arbeiten, blieben ohne großen Einfluß auf Ausbeute und Menge der teerig-polymeren Nebenprodukte. Beim Arbeiten mit Wasserabscheider war die Ausbeute an 3A meist geringer, dafür nahm jedoch die Menge der kristallinen Nebenprodukte erheblich zu.

Als günstigste Methode zur direkten Darstellung von 3A erwies sich schließlich das Arbeiten in siedendem Methylenchlorid unter Verwendung von ca. 1 ml Piperidin auf 0,1 Mol des Diketons bei Reaktionszeiten zwischen 24 und 48 Stunden, wobei der Katalysator in 2 Anteilen zu Beginn der Reaktion und nach ca. 4 Stunden zugesetzt wurde. Insgesamt gesehen blieben jedoch die Ausbeuten recht unbefriedigend. Wie sich später zeigte, kann 3A allerdings auf anderem Wege in hohen Ausbeuten dargestellt werden (siehe unter 7.3.1.).

2.2. Umsetzungen von Diacetyl und Malonitril unter Alkoholatkatalyse

Bei der Umsetzung von Diacetyl und Malonitril im Verhältnis 1:2 unter Natriummethylatkatalyse in siedendem Methylenchlorid fällt die von Matusch beschriebene Verbindung der Summenformel $C_{10}H_{10}N_4O_2$ in Ausbeuten bis zu 30 % an. Wie meine weiteren unter 3.2. diskutierten Untersuchungen ergaben, kommt dieser Verbindung jedoch nicht die von Matusch postulierte Struktur 3B zu, sondern es handelt sich dabei um das 4,6-Dicyan-1,5-dimethyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]-octan-3,7-dion 5A.



5A

Führt man die Umsetzung statt in Methylenchlorid in Äthanol bei 0-5° aus, so fällt nach dem Ansäuern auf pH 1 5A in ca. 35proz. Ausbeute an. Aus der Mutterlauge kann beim Einengen eine auch bei der Umsetzung mit wenig Piperidin oder mit β -Alanin/Eisessig anfallende Verbindung der Summenformel $C_{10}H_8N_4O$ isoliert werden, die unter 4.1. näher behandelt wird.

Ehe ich auf Hydrolyse- und Abbaureaktionen eingehe, die zur endgültigen Klärung der Strukturen von 3A und 5A führten, sollen noch einmal alle spektroskopischen Daten der beiden Verbindungen aufgeführt werden.

2.3. Spektroskopische Untersuchungen an 3A und 5A

Die Infrarotspektren beider Verbindungen (Abb. 1a und 1b) zeigen Absorptionsbanden im Bereich der N-H-, C-H-, $C\equiv N$ - und C=O-Valenzschwingungen.

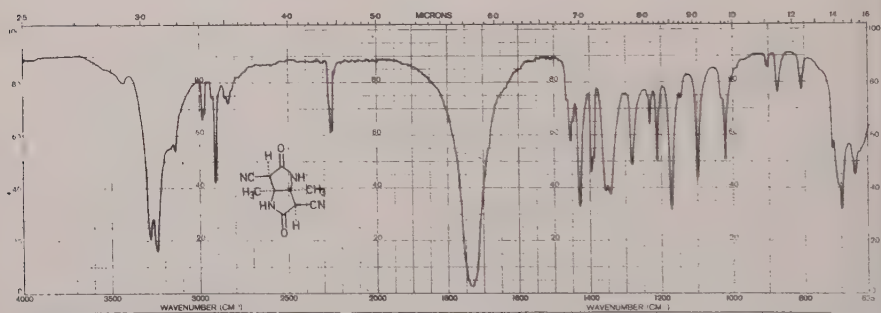


Abb. 1a : IR-Spektrum (KBr) von 3A

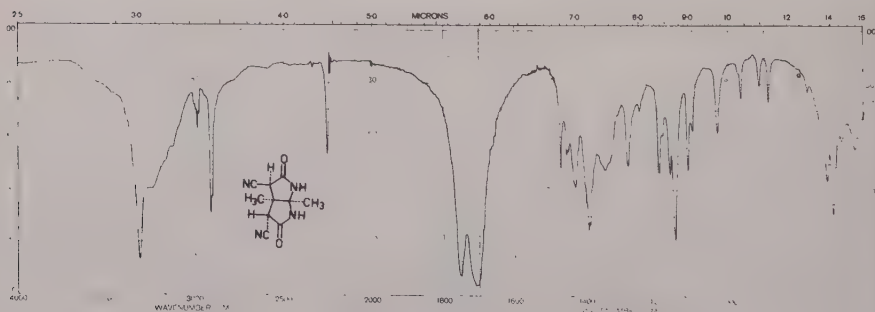


Abb. 1b : IR-Spektrum (KBr) von 5A

Beiden Verbindungen gemeinsam ist eine auffallend starke C-H-Streckschwingung bei 2910 cm^{-1} , die den aciden Protonen in Nachbarstellung zu den Nitrilgruppen zugeordnet werden muß. Auffällige Unterschiede ergeben sich im Bereich der N-H-Valenzschwingungen, wo für 3A zwei scharfe Banden bei 3290 und 3250 cm^{-1} registriert werden, während 5A nur eine scharfe Bande bei 3315 cm^{-1} zeigt, sowie bei den Carbonylschwingungen, wo 3A nur eine Bande bei 1735 cm^{-1} aufweist, während für 5A zwei Banden bei 1750 und 1705 cm^{-1} festzustellen sind. Größere Unterschiede zeigen sich in den Protonenresonanzspektren (Abb. 2a und b), wo für 3A drei Signale bei 1,40, 4,58 und 9,05 ppm im Intensitätsverhältnis 3 : 1 : 1 registriert werden, die auf eine hohe Symmetrie

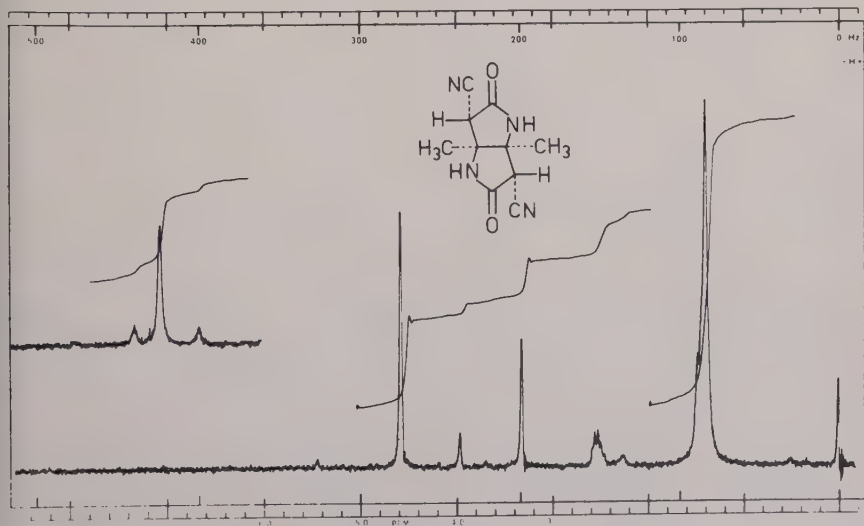


Abb. 2a : PMR-Spektrum (DMSO-d_6) von 3A

der Verbindung schließen lassen, wie sie in den Strukturen 3A bzw. 3C gegeben ist, wogegen man im Spektrum von 5A insgesamt sechs Signale bei 1,36, 1,40, 4,51, 4,82, 9,20 und 9,34 ppm im Verhältnis 3 : 3 : 1 : 1 : 1 : 1 findet, die einer asymmetrischen Struktur entsprechen, wie sie in 5A gegeben ist. Auch das zu 3A und 3C Diastereomere 3B ist durch die unterschiedliche räumliche Anordnung der Nitrilgruppen asymmetrisch und sollte ein ähnliches Spektrum erwarten lassen. Bei zehnfacher Dehnung beobachtete Matusch eine Aufspaltung der Signale bei 4,51 und 4,82 ppm zu Quadrupletts mit unterschiedlicher Kopplungskonstante.

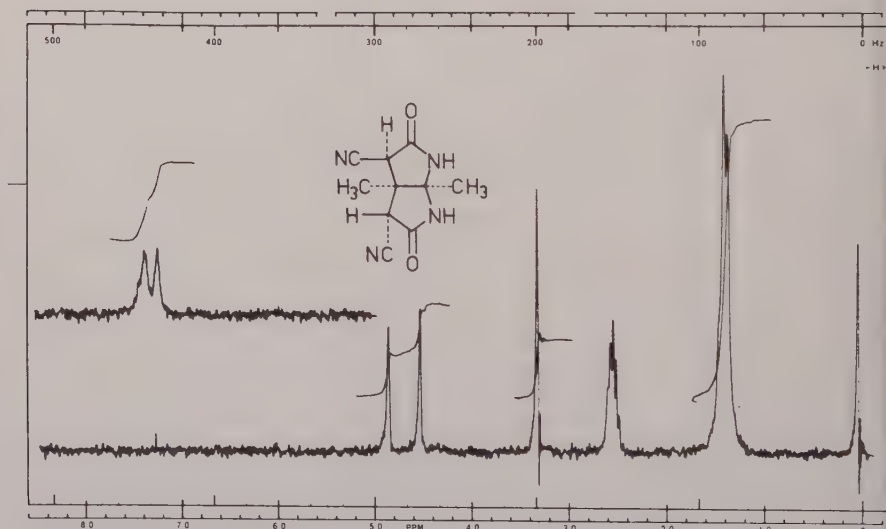


Abb. 2b : PMR-Spektrum (DMSO-d₆) von 5A

Er führte diese Aufspaltung auf eine W-Kopplung der Protonen mit den nach seiner Meinung jeweils vicinal stehenden Methylgruppen gemäß der Struktur 3B zurück. Da er jedoch eine exakte Aufspaltung der Methylsignale zu Dubletts nicht

beobachten konnte, sondern lediglich eine Verbreiterung der Signale feststellte, lassen sich die von ihm beobachteten Aufspaltungen auch durch Kopplung der beiden Protonen mit nur einer Methylgruppe erklären, wie sie bei der Struktur 5A zu erwarten sein sollten.

Bedeutsam ist jedoch im PMR-Spektrum von 3A das Auftreten von kleinen Signalen bei 1,47, 3,96, 8,67 und 9,34 ppm sowie einer Schulter im Signal bei 4,58 ppm.

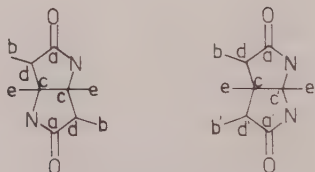
Diese vermuteten "Verunreinigungen" ließen sich auch durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser, Wasser und Dimethylsulfoxid nicht entfernen - dünnschichtchromatographische Trennungsversuche wurden wegen der hohen Polarität und schlechten Löslichkeit nicht unternommen - und deuten darauf hin, daß ein Gleichgewicht zwischen einem symmetrischen Diastereomeren - zwischen 3A und 3C kann nicht endgültig entschieden werden - und dem asymmetrischen Diastereomeren 3B vorliegt, dem die kleinen Signale im PMR-Spektrum zugeordnet werden müssen.

Unterstützt wird diese Interpretation durch Hochtemperaturmessungen in DMSO-d₆. Im Spektrum von 3A fallen bei 130° nicht nur die Signale für die aciden Protonen im Bereich zwischen 3,9 und 4,6 ppm zu einem breiten Singulett zusammen, sondern für die Methylgruppen erscheint nur noch ein scharfes Singulett, während sich beim Abkühlen das zuvor beobachtete Gleichgewicht wieder einstellt.

Im Hochtemperaturspektrum von 5A in DMSO-d₆ wandern die Signale der aciden Protonen mit steigender Temperatur aufeinander zu und fallen bei 150° zu einem breiten Signal bei

ca. 4,25 ppm zusammen. Die Signale für die Methylgruppen bleiben dagegen als deutlich getrennte, scharfe Singulett erhalten.

Dies sind die ersten spektroskopischen Hinweise darauf, daß es sich bei den von Matusch beschriebenen Verbindungen nicht um Diastereomere handelt; einen weiteren Hinweis lieferten die ^{13}C -Kernresonanzspektren, die tabellarisch in Abbildung 3 aufgeführt sind.



<u>3A:</u>	C-Atom	:	a	b	c	d	e
	chem.Ver-						
	schiebung	:	165,0	114,0	64,2	44,3	20,0
	ppm						

<u>5A:</u>	C-Atom	:	a	b	c	d	e
			a'	b'	c'	d'	e'
	chem.Ver-						
	schiebung	:	162,7	114,5	49,5	42,3	16,4
	ppm		165,5	114,7	76,2	43,2	21,1

Abb. 3 : ^{13}C -Kernresonanzspektren von 3A und 5A

Das ^{13}C -NMR-Spektrum von 3A bestätigt zwar mit nur 5 Signalen für 10 Kohlenstoffatome die postulierte symmetrische Struktur, doch zeigen sich auch hier erwartungsgemäß die in der Tabelle nicht aufgeführten Signale des asymmetrischen Diastereomeren 3B. Diese Signale unterscheiden sich in ihrer chemischen Verschiebung jedoch nur geringfügig von denen der symmetrischen Verbindung, die Differenzen liegen in der Größenordnung von 1 bis 3 ppm.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum von 5A zeigt zwar für 10 Kohlenstoffatome 10 unterschiedliche Signale, wie sie auch bei der asymmetrischen Struktur 3B zu erwarten wären, doch fällt beim Vergleich mit dem Spektrum von 3A im Hinblick auf die Verschiebungswerte sofort die große Differenz in der chemischen Verschiebung bei den Signalen auf, die den quartären Brückenkopf-
atomen c bzw. c' zuzuordnen sind. Während die übrigen chemischen Verschiebungswerte in Grenzen schwanken, die durch unterschiedliche chemische Umgebung in Diastereomeren zu erklären wären, treten in diesem Fall so deutliche Differenzen auf, daß rein sterische Gründe als Erklärungsmöglichkeit ausscheiden. Nur eine grundlegende Änderung der Bindungsverhältnisse kann eine so starke Tieffeldverschiebung des einen und gleichzeitige Hochfeldverschiebung des anderen Brückenkopf-
atoms im Vergleich zu 3A bewirken.

Einen letzten Hinweis darauf, daß es sich bei den von Matusch dargestellten Verbindungen nicht um Diastereomere handeln kann, lieferten schließlich die Massenspektren von 3A und 5A. Während 3A neben dem Molekülpeak bei 218 Massen-

einheiten nur noch ein sehr starkes Bruchstück bei 135 Masseneinheiten aufweist, zeigt 5A eine wesentlich kompliziertere Fragmentierung mit Bruchstücken bei den Massenzahlen 203, 175, 160, 147, 135, 110, 94 und 67. Nicht so sehr die im allgemeinen wenig aussagekräftigen Unterschiede in den relativen Intensitäten, sondern das Auftreten völlig unterschiedlicher Bruchstücke läßt diastereomere Strukturen für die beiden Verbindungen ausgeschlossen erscheinen. Eine ausführliche Diskussion der Massenspektren erfolgt im Abschnitt 8. Eine eindeutige Strukturaufklärung sollte jedoch durch den in der Einleitung angedeuteten Abbau erreicht werden, auf den im Folgenden näher eingegangen wird.

3. Hydrolyse und Abbau der Dicyan-diaza-bicyclo[3.3.0]-octandione 3A und 5A

3.1. Abbau von 3A

3.1.1. Alkalische Hydrolyse

Bei verschiedenen Versuchen, 3A mit wäßriger Natron- oder Kalilauge zu verseifen, konnten bei Reaktionszeiten zwischen 30 und 60 Minuten nur uneinheitliche klebrig-amorphe Produkte erhalten werden.

Wurde die Hydrolyse in stark verdünnter Natronlauge mit Wasserstoffperoxid durchgeführt ¹⁷⁾, so ließen sich nach

17) F.C. Schaefer, Nitrile Reactivity; in: The Chemistry of the Cyano Group, S. 262, Hrsg. S. Patai, Interscience Publishers, 1970

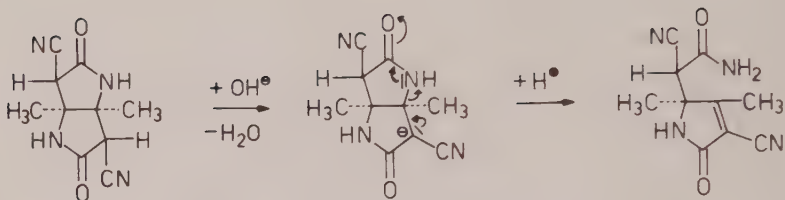
kurzen Reaktionszeiten bei nicht zu hohen Temperaturen in geringer Ausbeute farblose Kristalle isolieren, die nach Umkristallisation aus Äthanol/Wasser und Trocknen bei 120° in der Elementaranalyse die Summenformel $C_{14}H_{14}N_4O_4$ ergaben.

Das IR-Spektrum zeigt stark wasserstoffverbrückte N-H-Valenzschwingungen und neben Carbonylfrequenzen im Bereich von 1730 bis 1660 cm^{-1} eine breite Bande bei 1580 cm^{-1} , die NH_2 -Deformationsschwingungen zuzuordnen ist. Eine Nitrilbande fehlt im Spektrum.

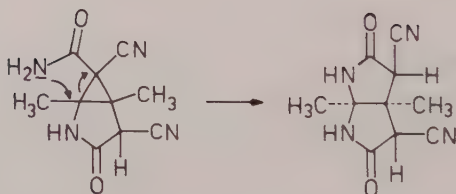
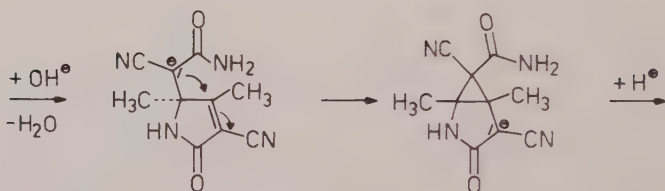
Das PMR-Spektrum ist sehr einfach und zeigt zwei Singulett mit den relativen Intensitäten 3 : 1 bei 1,40 und 3,53 ppm sowie das für Säureamide charakteristische "Dublett" aus zwei breiten Signalen bei 7,45 und 7,65 ppm, das noch von einem breiten Singulett überlagert wird. Die relative Intensität der zuletzt genannten Signale ist 3, sie müssen also insgesamt 6 Protonen entsprechen. Bei dieser Verbindung muß es sich daher um das bis-Carbonamid 6 handeln (vgl. S.19).

Beim kurzfristigen Erhitzen von 3A in verdünnter äthanolischer oder methanolischer Kalilauge und sofortigem Ansäuern fiel kein Hydrolyseprodukt, sondern überraschenderweise in hohen Ausbeuten 5A aus.

Diese überraschende Umlagerung, die nach folgendem Schema verlaufen könnte, ließ weitere Hydrolyseversuche im alkalischen Milieu zur Strukturaufklärung nicht sinnvoll erscheinen.



3A



5A

3.1.2. Saure Hydrolyse

Verschiedene Versuche, 3A auf dem sehr milden Weg über die zugehörigen Imidoesterhydrochloride und deren Hydrolyse zur gewünschten Dicarbonsäure zu verseifen, scheiterten an der Unlöslichkeit von 3A in geeigneten Lösungsmitteln. Lediglich beim Einleiten von HCl -Gas in eine Suspension von 3A

in THF/Äthanol entstand - wohl weil nicht völlig wasserfrei gearbeitet wurde - nach mehrstündigem Kochen in geringer Menge das schon bei der alkalischen Hydrolyse beobachtete bis-Carbonsäureamid 6.

Gegen Hydrolyse mit wäßriger verdünnter Salzsäure zeigte sich die Substanz ausgesprochen beständig, selbst bei mehrstündigem Kochen war keine Reaktion festzustellen. Erst der Einsatz von konzentrierter Salzsäure führte schließlich zu der erwarteten Dicarbonsäure 7, jedoch waren die Ausbeuten sehr stark von einer genauen Einhaltung der Reaktionszeiten abhängig. Während nach 40 Minuten Ausbeuten bis zu 80 % erzielt wurden, erhielt ich bei längerem Kochen nur klebrige braune Rückstände, die nicht identifiziert werden konnten.

Die Dicarbonsäure 7 bildete farblose Kristalle, deren erwartete Summenformel $C_{10}H_{12}N_2O_6$ durch die Elementaranalyse bestätigt wurde. Das IR-Spektrum zeigte eine breite, wenig strukturierte Bande im Bereich der O-H- und N-H-Valenzschwingungen sowie mehrere Carbonylbanden.

Das PMR-Spektrum wies jedoch überraschend nicht die für eine symmetrische Verbindung erwarteten vier Signale im Verhältnis 6 : 2 : 2 : 2 auf, sondern zeigte schon im Bereich der Methylgruppen mehrere verbreiterte Signale und auch im Bereich der C-H- und N-H-Resonanz mehrere nicht eindeutig zuzuordnende Signale unterschiedlicher Intensität. Durch Zusatz von Trifluoressigsäure ließ sich das Spektrum insofern vereinfachen, als die Signale für die Methylgruppen weitgehend zusammenfielen. Das unerwartet komplexe Spektrum ist vermutlich auf das Vorliegen mehrerer unterschiedlich

wasserstoffverbrückter Formen nebeneinander, vielleicht auch auf das Vorliegen von Diastereomeren zurückzuführen. Erst das Spektrum des Dianions in Deuteronatronlauge zeigt das erwartete Singulett für 6 Methylprotonen bei 1,46 ppm und ein Singulett für die den Carboxylgruppen benachbarten Protonen bei 3,46 ppm.

Ein Hochtemperaturspektrum konnte nicht aufgenommen werden da die Substanz als β -Ketosäure beim Erhitzen auf mehr als 120° erwartungsgemäß unter Bildung des 1,5-Dimethyl-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dions 4 decarboxylierte.

Das PMR-Spektrum dieser Verbindung (Abb. 4) zeigt das

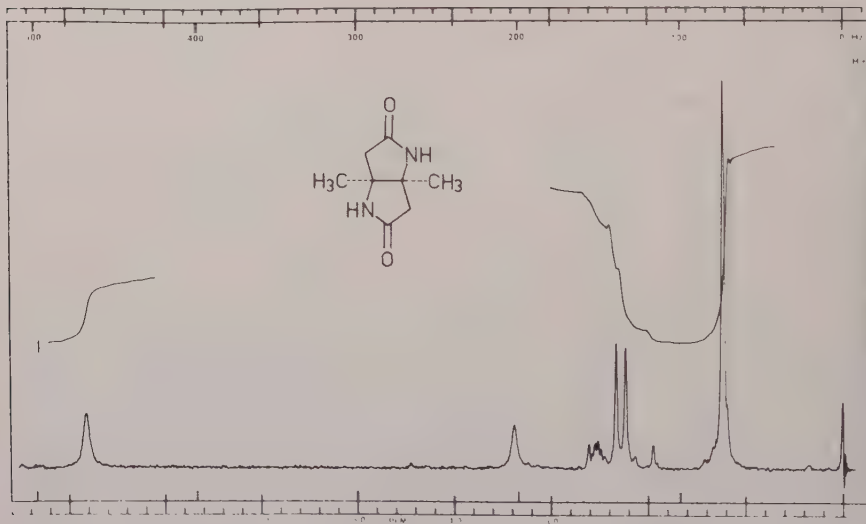
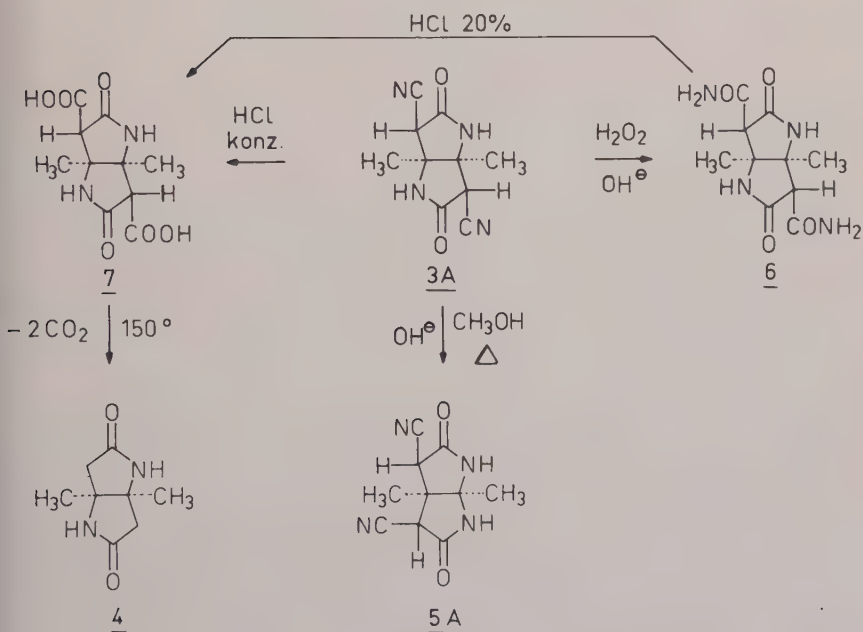


Abb. 4 : PMR-Spektrum (DMSO-d_6) von 4

erwartete Singulett für zwei äquivalente Methylgruppen bei 1,21 ppm, ein AB-System mit einer Kopplungskonstante von 17 Hz bei 2,28 ppm für die infolge der cis-Verknüpfung der Ringe magnetisch nicht äquivalenten Protonen der beiden

Methylengruppen sowie ein verbreitertes Singulett für zwei N-H-Protonen bei 7,86 ppm. Dieses Bislactam 4 erwies sich als äußerst stabil - der Schmelzpunkt liegt oberhalb 300° - und verschiedene Versuche, die Lactamringe zu öffnen, blieben erfolglos.

Diese Hydrolyse- und Decarboxylierungsreaktionen, die die von Matusch für 3A postulierte Struktur bestätigen, werden im folgenden Schema noch einmal kurz zusammengefaßt:



3.2. Abbau von 5A

3.2.1. Salzsaure Hydrolyse von 5A

Führt man die Hydrolyse von 5A in konzentrierter Salzsäure durch, so erhält man Gemische verschiedener Hydrolyseprodukte, deren mengenmäßige Anteile je nach Reaktionszeit stark schwanken und die teilweise durch fraktionierte Kristallisation rein dargestellt werden können.

Bei kürzeren Verseifungszeiten fällt als Hauptprodukt das Monoamid 8 an, dessen Struktur außer durch Elementaranalyse, IR- und PMR-Spektrum auch durch die Synthese aus 23a und Cyanacetamid unter Alkoholatkatalyse (siehe unter 7.1.) bewiesen werden konnte.

Daneben entsteht in geringerer Menge ein farbloses kristallines Produkt, das ich nicht identifizieren konnte, das dem IR-Spektrum nach jedoch keine Nitrilgruppe mehr enthält. Dieses geht ebenso wie 8 bei längerem Kochen in konzentrierter Salzsäure in die Dicarbonsäure 9 über. Wie schon die Dicarbonsäure 7 zeigte auch 9 im PMR-Spektrum sehr unübersichtliche Signalgruppen, die nicht eindeutig zuzuordnen waren und decarboxylierte beim Erhitzen in Dimethylsulfoxid auf 150° zu dem 1,5-Dimethyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion 10a. Das PMR-Spektrum dieser Verbindung, die, falls der Strukturvorschlag von Matusch zuträfe, mit 4 hätte identisch sein müssen, zeigt im Vergleich mit dem des vorher erhaltenen Bislactams 4 erhebliche Unterschiede (Abb. 5).

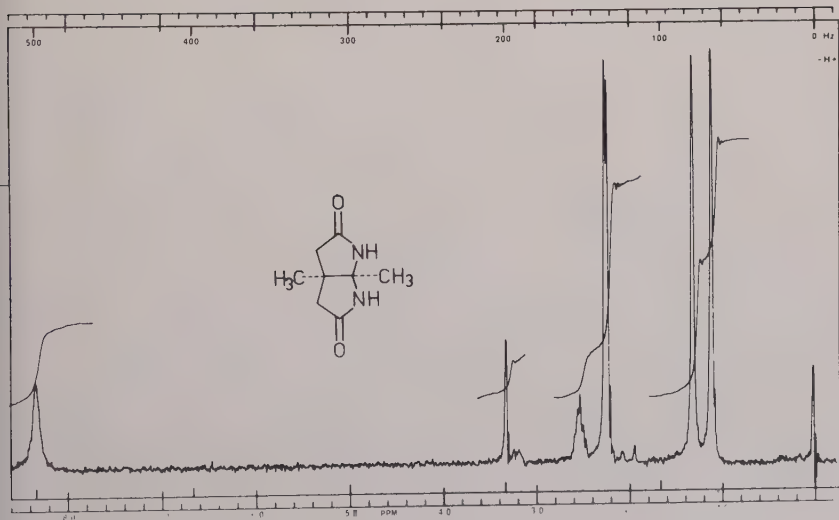
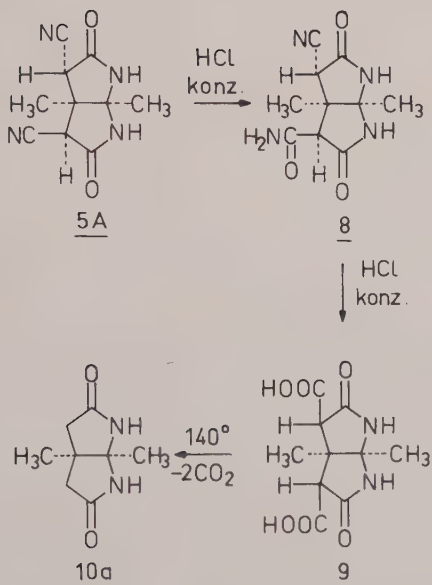
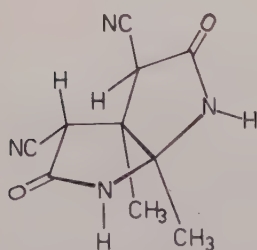


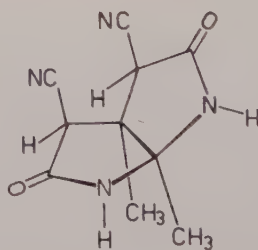
Abb. 5 : PMR-Spektrum (DMSO-d₆) von 10a

Man findet zwei Singuletts mit der relativen Intensität 3:3 bei 1,10 und 1,34 ppm, ein eben angedeutetes AB-System mit der Intensität 4 bei 2,25 ppm, das zwei identischen Methylengruppen mit magnetisch nicht äquivalenten Protonen zuzuschreiben ist, und ein breites Singulett für zwei äquivalente N-H-Protonen bei 8,33 ppm. Es muß also eine Verbindung vorliegen, die zwar noch eine Symmetrieebene aufweist, was in dem Zusammenfallen der Signale für die Methylen- und die N-H-Protonen zum Ausdruck kommt, die aber im Gegensatz zu 4 kein Symmetriezentrum haben darf, was in der Inäquivalenz der Methylgruppen seinen Niederschlag findet. So erscheint schließlich nur noch die im vorstehenden Formelschema gezeigte Struktur 10a plausibel, aus der dann rückwirkend für das Ausgangsmolekül die schon vorher erläuterte Struktur 5A gefolgert werden kann.

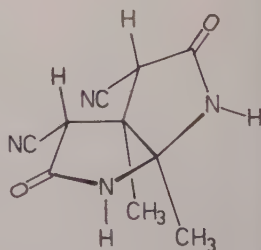
Von den theoretisch ebenfalls möglichen diastereomeren Meso-Formen 5B und 5C scheidet 5B schon durch Betrachtungen an Molekülmodellen aus, weil sich bei dieser Konfiguration



5A



5B



5C

die Wirkungsradien der Nitrilgruppen viel zu nahe kommen. 5C läßt sich durch das PMR-Spektrum eindeutig ausschließen, da sowohl die vicinal zu den Nitrilgruppen stehenden Protonen

als auch die N-H-Protonen magnetisch nicht äquivalent sind, wie sie es bei Vorhandensein einer Symmetrieebene gemäß den Strukturen 5B und 5C sein müßten.

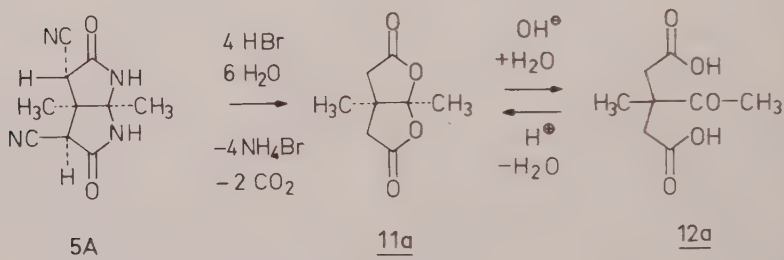
Insgesamt gesehen blieben Ausbeuten und Reproduzierbarkeit der Verseifungsversuche von 5A in konzentrierter Salzsäure jedoch unbefriedigend, was zum Teil darauf zurückgeführt werden kann, daß während des Kochens am Rückfluß ständig Chlorwasserstoffgas entweicht. Es lag daher nahe, statt Salzsäure die azeotrop siedende Bromwasserstoffsäure einzusetzen.

3.2.2. Hydrolyse von 5A in Bromwasserstoffsäure

Trägt man 5A in siedende Bromwasserstoffsäure ein, so erhält man nach 45minütigem Kochen am Rückfluß und Aufarbeiten des Ansatzes jedoch nicht mehr das Bislactam 10a, sondern eine stickstofffreie Verbindung der Summenformel $C_8H_{10}O_4$. Diese zeigt im IR-Spektrum keine Absorption oberhalb 3020 cm^{-1} , aber eine intensive etwas aufgespaltene Carbonylbande bei 1795 und 1785 cm^{-1} . Das PMR-Spektrum weist dagegen große Ähnlichkeit mit dem von 10a auf, wenn man von dem fehlenden N-H-Signal absieht. Es finden sich erneut zwei Singulett für zwei Methylgruppen bei $1,37$ und $1,67\text{ ppm}$, sowie ein AB-System für zwei Methylengruppen mit dem Schwerpunkt bei $2,67\text{ ppm}$.

Aufgrund dieser Daten kann es sich bei dieser Verbindung nur um das 1,5-Dimethyl-2,8-dioxa-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion 11a handeln.

Alkalische Hydrolyse dieses Bislactons und vorsichtiges Aufarbeiten führte schließlich unter Öffnung der Lactonringe zu der noch unbekannten 3-Acetyl-3-methylpentandisäure 12a, die in wäßriger Lösung beim Ansäuern auf pH.Werte < 4 spontan wieder zu 11a cyclisiert.



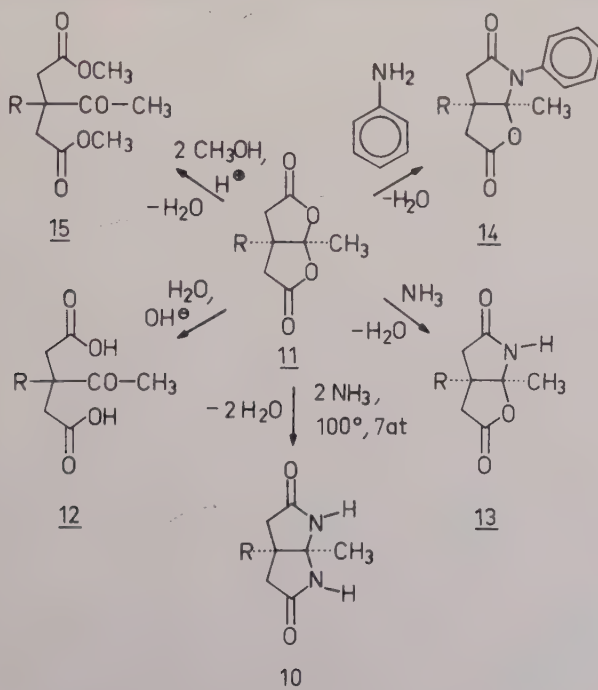
Emery ¹⁸⁾ beschreibt die verwandte 3-Acetylpentandisäure 12b und ihr Bislacton 11b, das er durch zweifache Alkylierung von Acetessigester mit Bromessigsäureester und anschließende Säurespaltung des Alkylierungsproduktes erhielt. Das Lacton setzte er u.a. weiter um zum Dimethylester 15b, zum Bislactam 10b, zu einem Monoimid 13b sowie zu einem Monoanilid 14b.

3.2.3. Reaktionen des Bislactons 11a

Die Arbeiten von Emery regten dazu an, das von mir dargestellte Bislacton 11a analog umzusetzen und durch Vergleich des Reaktionsverhaltens die postulierte Struktur

18) W.O. Emery, Annalen 295, 94 ff (1897)

weiter abzusichern. Auch bot sich ein Vergleich der IR- und PMR-Spektren an, die von den Emery-Produkten naturgemäß nicht vorliegen konnten. Die Umsetzung von 11a mit konzentrierter wäßriger Ammoniaklösung bei Raumtemperatur führte zu dem Monoimid 13a. Führt man die Reaktion in methanolischer Ammoniaklösung unter Druck bei 100° durch, so erhält man in quantitativer Ausbeute das auch bei der salzsauren Verseifung und anschließenden Decarboxylierung von 5A entstandene Bislactam oder Diimid 10a. Erhitzen von 11a mit einer äquivalenten Menge Anilin ergibt das Monoanilid 14a und Einleiten von HCl-Gas in eine Lösung von 11a in absolutem Methanol analog zu den Vorschriften von Emery ergibt den Dimethylester der 3-Acetyl-3-methylglutarsäure 15a. Im folgenden Schema sind noch einmal alle Reaktionen von 11 zusammengefaßt,



10 - 15a : R = CH₃

10 - 15b : R = H

während die Tabelle (Abb. 6) einen Überblick über die physikalischen Daten der Derivate von 11a im Vergleich zu den nach Emery dargestellten Abkömmlingen der 3-Acetylglutarsäure geben soll.

Verb.	Fp.	° C	Verb.	Fp.	° C
<u>11a</u> :	145 - 147		<u>12a</u> :	96 - 97	
<u>11b</u> :	97		<u>12b</u> :	48	
<u>10a</u> :	293 - 295	Zers.	<u>13a</u> :	192 - 195	
<u>10b</u> :	275	Zers.	<u>13b</u> :	144 - 145	
<u>14a</u> :	199		<u>15a</u> :	Kp _{0,5} : 125 - 128	
<u>14b</u> :	154		<u>15b</u> :	Kp ₁₂ : 144	
				Kp _{1,5} : 128	

Abb. 6 : Datenvergleich der Derivate von 11a (R = -CH₃)
und 11b (R = -H)

Die Protonenresonanz- und insbesondere die Infrarotspektren der jeweils homologen Verbindungen zeigten in den fraglichen Bereichen hohe Übereinstimmung.

Versuche, 15b unter Katalyse mit starken Basen zu 15a zu alkylisieren, blieben leider ohne Erfolg.

Nebenprodukte der Reaktion von Diacetyl und Malonitril

4.1. Nebenprodukte bei Piperidinkatalyse

Wie schon unter 2.1. erwähnt, schwankten die Ausbeuten an 3A stark in Abhängigkeit von der eingesetzten Katalysatormenge. Bei Verwendung von nur 0,05 ml Piperidin für 0,1 Mol Diacetyl trat 3A überhaupt nicht auf. Dafür wurde in ca. 20proz. Ausbeute ein Produkt isoliert, das nach der Elementaranalyse die Summenformel $C_{10}H_8N_4O$ hatte, d.h. zwei Moleküle Malonitril hatten sich mit einem Molekül Diacetyl unter Austritt von einem Molekül Wasser vereinigt.

Das IR-Spektrum (Abb. 7a) zeigte neben einer scharfen N-H-Bande bei 3330 cm^{-1} und einer sehr intensiven C-H-Streck-

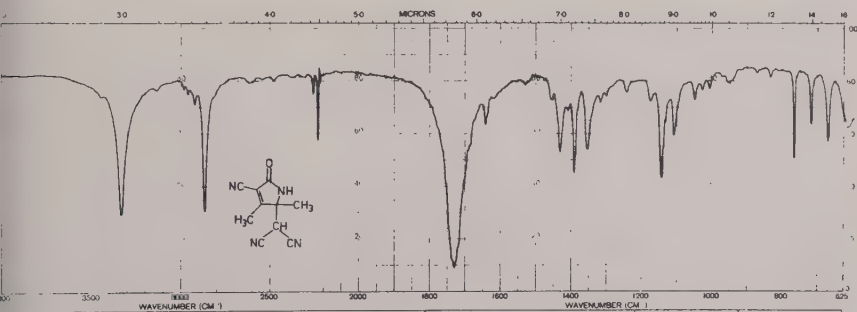


Abb. 7a: IR-Spektrum (KBr) von 17

Schwingung bei 2870 cm^{-1} je eine Bande für nicht konjugiertes und konjugiertes Nitril bei 2255 und 2220 cm^{-1} sowie eine Carbonylschwingung bei 1730 cm^{-1} , die einem 5-Ring-Lactam zugeordnet werden kann. Ferner findet man bei 1645 cm^{-1} eine wenig intensive Bande, die einer C=C-Doppelbindung

zuzurechnen ist. Das PMR-Spektrum (in Aceton- d_6) (Abb. 7b) zeigte nur vier Singulets und zwar bei 1,85 und 2,45 ppm

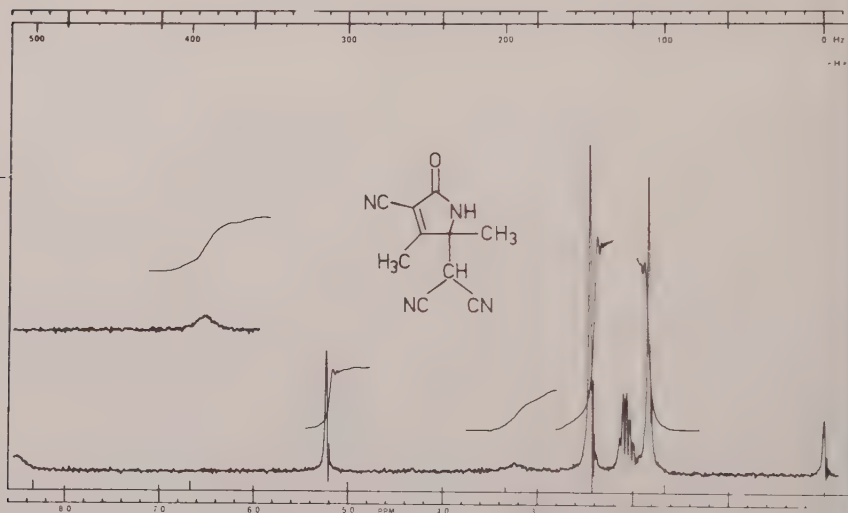


Abb. 7b : PMR-Spektrum (Aceton- d_6) von 17

für je eine Methylgruppe sowie für jeweils ein Proton bei 5,22 und 8,50 ppm.

Aufgrund dieser Daten wird der Verbindung der im folgenden Formelbild gezeigte Bildungsweg und die Struktur 17 zugeordnet.

Aus der Mutterlauge der Reaktion ließ sich eine weitere Substanz in Form farbloser Kristalle isolieren, die laut Elementaranalyse aus zwei Molekülen Diacetyl und zwei Molekülen Malonitril unter Austritt von einem Molekül Wasser entstanden sein mußte. Die Aufklärung von Struktur und Bildungsweise dieser Verbindung 18 wird im Folgenden beschrieben.

Das Massenspektrum weist den Molekülpeak bei 286 Masseneinheiten auf und bestätigt damit die Elementaranalyse ($C_{14}H_{14}N_4O_3$).

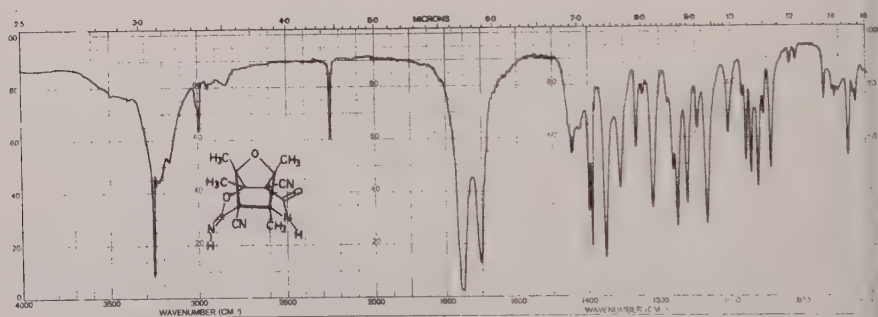


Abb. 8a : IR-Spektrum (KBr) von 18

Das IR-Spektrum zeigt eine breite und eine sehr scharfe Bande bei 3255 bzw. 3300 - 3150 cm^{-1} für zwei N-H-Protonen, nur wenig intensive C-H-Streckschwingungen, eine Bande bei 2255 cm^{-1} für nicht konjugiertes Nitril sowie zwei Banden bei 1755 cm^{-1} und bei 1705 cm^{-1} von denen die erste der Carbonylschwingung eines γ -Lactams, die zweite - wie noch gezeigt werden wird - einer C=N-Doppelbindung zuzuordnen ist.

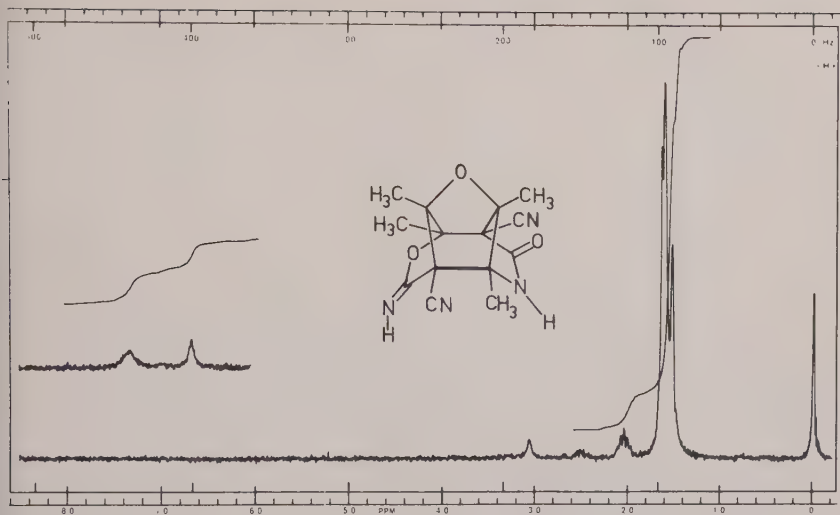


Abb. 8b : PMR-Spektrum (DMSO- d_6 /Aceton- d_6) von 18

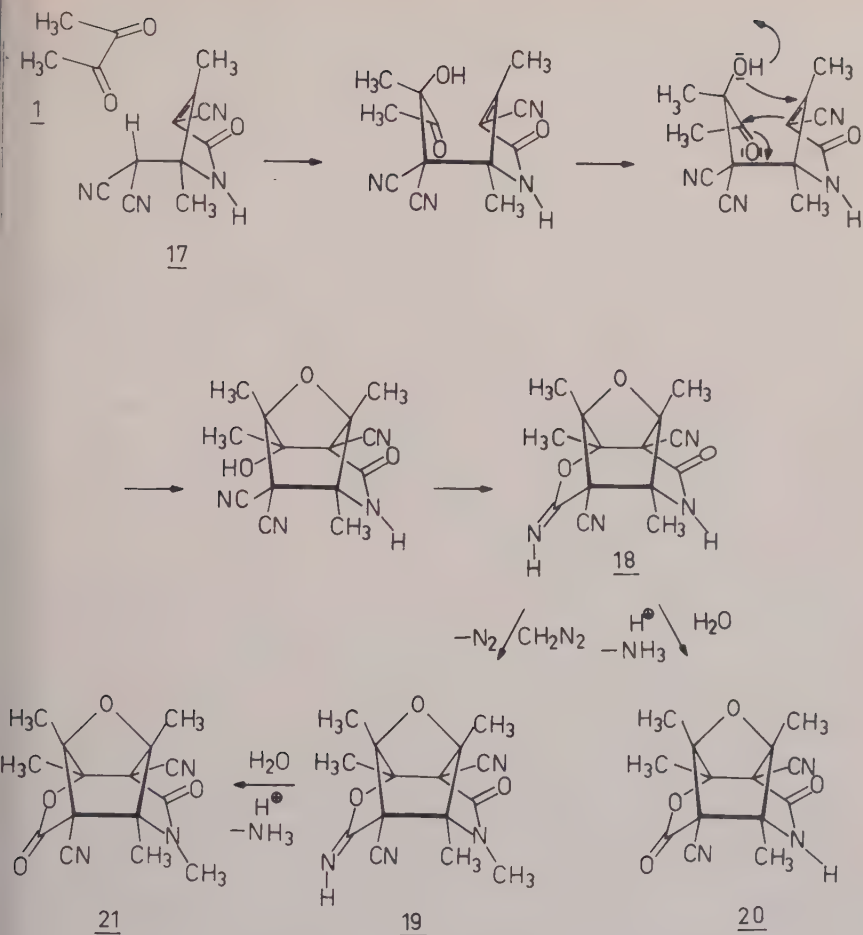
Das PMR-Spektrum ist wenig aufschlußreich, es hat lediglich vier sich überlagernde Singulets für vier Methylgruppen zwischen 1,53 und 1,63 ppm sowie zwei breite Singulets für zwei unterschiedliche N-H-Protonen bei 8,7 und 9,35 ppm.

Einigen Aufschluß gaben Methylierungs- und Verseifungsversuche. Läßt man auf eine Lösung von 18 in Methylenchlorid ätherische Diazomethanlösung einwirken, so erhält man ein monomethyliertes Produkt 19, das im IR-Spektrum erwartungsgemäß nur eine scharfe N-H-Bande bei 3240 cm^{-1} und im PMR-Spektrum ein zusätzliches Singulett für 3 Protonen bei 2,90 ppm aufweist. Bei kurzem Kochen von 18 in stark verdünnter wäßrig-methanolischer Salzsäure erhält man eine Verbindung 20, der laut Analyse die Summenformel $C_{14}H_{13}N_3O_4$ zukommt.

Diese zeigt im IR-Spektrum ebenfalls noch eine scharfe N-H-Bande bei 3380 cm^{-1} , bei 1800 cm^{-1} tritt jedoch eine neue Bande auf, die einem 5-Ring-Lacton zuzuordnen ist. Die Lactam-Carbonylschwingung bei 1760 cm^{-1} bleibt geringfügig verschoben erhalten, wogegen die C=N-Doppelbindungsbande verschwunden ist. Aus dem methylierten Produkt 19 mit der Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ erhält man entsprechend bei saurer Hydrolyse eine Verbindung 21 mit der Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$, die im IR-Spektrum keine N-H-Absorption mehr zeigt, sich aber ebenfalls durch eine 5-Ring-Lactonbande bei 1805 cm^{-1} auszeichnet.

Für die untersuchte Verbindung 18 ergeben sich somit unter Verwendung der spektroskopischen Daten folgende Strukturelemente: Ein Lactam-5-Ring, ein Iminolacton-5-Ring, zwei nicht konjugierte Nitrilgruppen, vier Methylgruppen und keine weiteren Protonen. Da kein Hinweis auf eine weitere Carbonyl- oder eine Hydroxylfunktion vorliegt, muß das dritte Sauerstoffatom in einer Äthergruppierung angeordnet sein.

Es lag nun nahe, 17 mit einem weiteren Molekül Diacetyl umzusetzen, da in 17 ein Teil der geforderten Strukturelemente schon vorlag. Aus dem Fehlen von 17 in Ansätzen, bei denen 18 isoliert wurde, konnte außerdem geschlossen werden, daß 17 eine Vorstufe zu 18 darstellte. Tatsächlich entstand bei der Umsetzung von 17 mit einer äquimolaren Menge Diacetyl unter Piperidinkatalyse 18 innerhalb weniger Minuten in praktisch quantitativer Ausbeute. Daher muß für 18 die im Formelbild auf S. 33 festgehaltene Bildungsweise und Struktur als gesichert gelten.



Vermutlich findet zunächst Michael-Addition der einen Carbonylgruppe des Diketons an die Dicyanmethylgruppe von **17** statt. Das positivierte Kohlenstoffatom der anderen Carbonylgruppe greift am elektronenreicheren Ende der C=C-Doppelbindung von **17** elektrophil an, während die im ersten Reaktionsschritt gebildete Hydroxylgruppe sich am anderen Ende nucleophil addiert. Der Wasserstoff der Hydroxylgruppe wandert als Proton zum anderen Sauerstoffatom des Diketons unter erneuter Ausbildung einer Hydroxylgruppe, die dann

mit einer Nitrilgruppe unter Ringschluß eine Thorpe-Reaktion eingeht. Die sonst bei den Iminolactonen beobachtete Dimroth-Umlagerung ist hier wahrscheinlich aus sterischen Gründen unterblieben und konnte weder thermisch noch durch saure bzw. alkalische Katalyse erreicht werden.

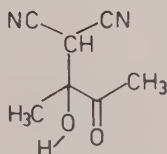
Da die Reaktion selbst in Methylenchlorid, in dem 17 nur als Suspension eingesetzt werden kann, innerhalb einer halben Stunde völlig abgeschlossen ist, schien es wenig aussichtsreich, hypothetische Zwischenstufen der Reaktion abzufangen. Selbst Versuche, mit Monoketonen wenigstens die erste Zwischenstufe zu synthetisieren, die dann nicht weiter reagieren könnten, blieben erfolglos.

Beim Einsatz anderer 1,2-Diketone trat jedoch Reaktion ein. Die hierbei erhaltenen Produkte werden unter 6.2. behandelt.

Da die Umsetzung von Diacetyl und Malonitril zu 3A sehr langsam verläuft, schien es aussichtsreich zu sein, durch Unterbrechung nach kurzer Zeit Zwischenprodukte abzufangen, die genaueren Aufschluß über den Reaktionsverlauf geben könnten. Tatsächlich gelang es, durch Unterbrechung nach 30 Minuten, anschließendes Einengen des Ansatzes zu einem klebrigen rotbraunen Rückstand und mehrfache Extraktion mit siedendem Äther farblose Kristalle in Form sehr feiner Nadeln zu erhalten, denen nach Massenspektrum und Elementaranalyse die Summenformel $C_7H_8N_2O_2$ zukommt. Diese Verbindung sollte demnach aus je einem Molekül Diacetyl und Malonitril ohne Wasserabspaltung entstanden sein.

Es lag nahe, ein Michaeladdukt der Struktur 22 zu postulieren, doch wird dieses sowohl durch das Massenspektrum,

in dem keine Hinweise für die Abspaltung eines Acetylrestes gefunden werden, als auch durch das IR- und PMR-Spektrum ausgeschlossen.



22

Das PMR-Spektrum (Abb. 9a) zeigt zwar vier Singulets der relativen Intensitäten 3 : 3 : 1 : 1, doch lassen besonders

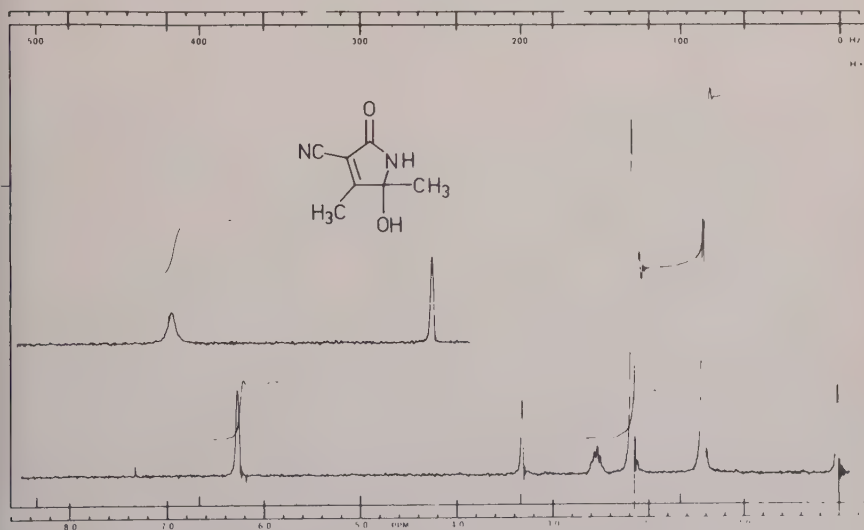


Abb. 9a : PMR-Spektrum (DMSO-d₆) von 23a

die Verschiebungswerte der Einzelprotonen (in DMSO-d₆: 6,62 bzw. 8,95 ppm) die Struktur 22 unwahrscheinlich erscheinen. Die Verschiebungswerte der Methylgruppen ermöglichen dagegen

mit 1,40 und 2,15 ppm keinen absoluten Ausschluß von 22.

Das IR-Spektrum der Substanz in KBr ist - vermutlich aufgrund unterschiedlicher Kristallformen - je nach dem zum Umkristallisieren verwendeten Lösungsmittel starken Veränderungen besonders im Bereich der O-H- und N-H-Valenzschwingungen und im Doppelbindungsbereich unterworfen. Die verschiedenen Modifikationen lassen sich durch Umkristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln wechselseitig ineinander überführen und zeigen identische PMR-Spektren. Während nach Umkristallisation aus Aceton zwei sich weitgehend überlagernde Banden bei 3320 und 3230 cm^{-1} und nur eine Bande bei 1710 cm^{-1} auftreten, besitzt das Spektrum der aus Methylenchlorid, Acetonitril oder Nitromethan umkristallisierten Substanz

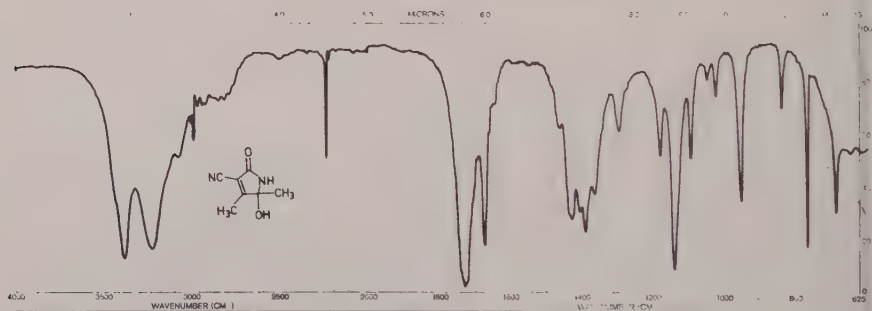


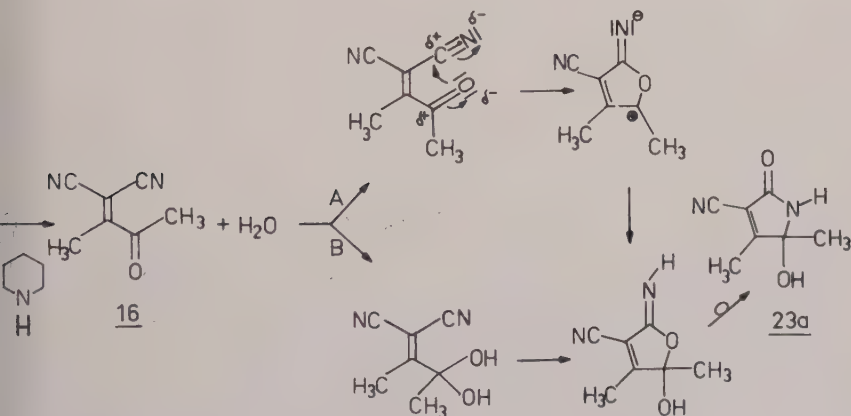
Abb. 9b : IR-Spektrum (KBr) von 23a (aus Nitromethan)

zwei Banden bei 3390 und 3230 cm^{-1} , die O-H- und N-H-Valenzschwingungen zugeordnet werden können, sowie zwei Banden bei 1730 und 1675 cm^{-1} , die auf einen fünfgliedrigen Lactamring einerseits und das Vorhandensein einer C=C-Doppelbindung andererseits schließen lassen. Beiden Spektren gemeinsam ist

das Auftreten einer Nitrilbande bei 2235 cm^{-1} , die einer konjugierten Nitrilgruppe zugeschrieben werden muß und so das Vorhandensein einer C=C-Doppelbindung bestätigt.

Diese spektroskopischen Befunde lassen den Schluß zu, daß es sich bei dieser Substanz um das 3-Cyan-5-hydroxy-4,5-dimethyl-3-azacyclopenten-2-on 23a handelt.

Für die Bildung von 23a bieten sich die beiden im Formelbild skizzierten Synthesewege an. In beiden Fällen sollte



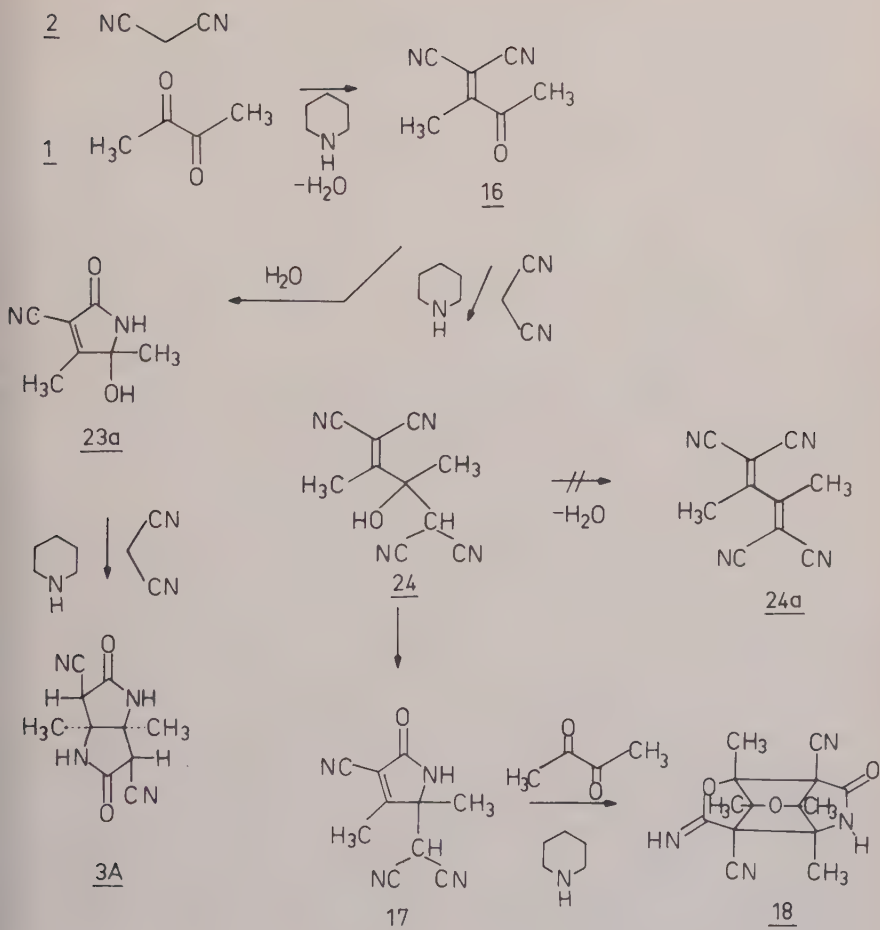
sich zunächst das Knoevenagel-Kondensationsprodukt 16 bilden, das dann entweder auf Weg A cyclisiert und dann das vorher abgespaltene Wasser addiert oder auf Weg B nach Hydratisierung der Carbonylgruppe durch das abgespaltene Wasser eine Thorpe-Reaktion eingeht. Das in beiden Fällen entstehende Zwischenprodukt sollte dann durch Dimroth-Umlagerung in 23a übergehen.

Schließlich gelang die Synthese von 23a auch durch Umsetzung von Diacetyl mit Cyanacetamid unter Wasserabspaltung, doch soll auf diese Reaktion erst unter 7.1. ausführlich eingegangen werden.

Verfolgt man den Verlauf der Reaktion von Diacetyl und Malonitril unter Piperidinkatalyse weiter, so stellt man fest, daß nach einer Stunde neben größeren Mengen von 23a auch 18 in größeren Mengen gebildet worden ist. Unter den bei diesen Reaktionen gewählten Reaktionsbedingungen - ca. 1 ml Piperidin, 0,1 Mol Diacetyl und 0,2 Mol Malonitril in ca. 300 ml Methylchlorid - konnte das als Zwischenstufe der Synthese von 18 festgestellte Pyrrolinon 17 nicht abgefangen werden.

Bei weiterem Piperidinzusatz zu dem Reaktionsgemisch ist dann das Auftreten von 3A unter gleichzeitigem Verschwinden von 23a festzustellen. Der naheliegende Verdacht, daß 23a eine Vorstufe zur Bildung von 3A darstellt, konnte durch gezielte Umsetzung von 23a mit einer äquimolaren Menge Malonitril unter Piperidinkatalyse bestätigt werden, doch soll auf diese Reaktion hier nur kurz hingewiesen werden. Eine ausführlicher Diskussion folgt unter 7.3..

Im folgenden Schema soll noch einmal eine zusammenfassende Übersicht über die Reaktionen von Diacetyl und Malonitril unter Piperidinkatalyse gegeben werden. Im Anschluß daran sei noch kurz auf zwei weitere bei diesen Umsetzungen beobachtete Verbindungen eingegangen, die sich nicht in dieses Schema einfügen lassen.



Einleitender Schritt der Reaktion zwischen Diacetyl und Malonitril ist nach meinen Untersuchungen eine Knoevenagel-Kondensation zwischen einer Carbonylgruppe des Diketons und einer Methylengruppe des Malonitrils. Das so entstandene hypothetische Zwischenprodukt 16 reagiert auf zwei Wegen weiter: Die eine Möglichkeit ist die Addition des vorher abgespaltenen Wassers auf einem der zuvor diskutierten Wege, die dann zu 23a führt, das mit einem weiteren Molekül Maloni-

tril 3A liefert. Die andere Möglichkeit ist die Michael-Addition eines weiteren Moleküls Malonitril zum hypothetischen Zwischenprodukt 24, das jedoch nicht unter Wasserabspaltung zu 24a reagiert, sondern eine aus sterischen Gründen besonders leicht mögliche Thorpe-Reaktion mit anschließender Dimroth-Umlagerung eingeht, woraus 17 resultiert. Ist zum Zeitpunkt der Bildung von 17 noch überschüssiges Diacetyl (1) im Reaktionsgemisch vorhanden, so erfolgt sehr schnelle weitere Umsetzung von 17 auf dem oben diskutierten Wege zu 18.

Als weiteres Nebenprodukt fällt bei dieser Umsetzung in manchen Fällen eine extrem schwer lösliche Substanz vom Molekulargewicht 266 an, die aus einem Molekül Diacetyl und drei Molekülen Malonitril unter Abspaltung von einem Molekül Wasser entstanden sein muß. Daß Malonitril unter Katalyse mit starken Basen dimerisiert, ist bekannt ^{16,19,20}). Offenbar reicht die Basizität von Piperidin aus, um eine teilweise Dimerisierung zu bewirken, denn die Teilstruktur eines dimeren Malonitrils wird in der fraglichen Verbindung durch das IR-Spektrum wahrscheinlich gemacht. Eine Aufklärung der Struktur gelang jedoch nicht.

Bei Verwendung größerer Mengen Piperidin - ca. 5 ml auf 0,1 Mol Diacetyl - und Ausdehnung der Reaktionszeit bis zu 4 Tagen fällt beim Aufarbeiten des Ansatzes neben 3A und 18

19) R.A. Carboni, D.D. Coffman und E.G. Howard,
J.Amer.Chem.Soc. 80, 2828 (1958)

20) E.C. Taylor und K.S. Hartke, J.Amer.Chem.Soc. 81, 2452

eine weitere Verbindung in Form zitronengelber Nadeln an. Diese scheiden sich bei größerer Konzentration mit 18 zusammen kristallin ab oder können durch Filtration der klebrigen, ölige Reaktionsrückstände über neutrales Aluminiumoxid und Fraktionen der ersten Fraktionen des Filtrates gewonnen werden. Nach Massenspektrum und Elementaranalyse kommt dieser Verbindung das Molekulargewicht 285 und die Summenformel $C_{15}H_{19}N_5O$ zu, sie ist also - wie auch IR- und PMR-Spektrum zeigen - aus einem Molekül Diacetyl, zwei Molekülen Malonitril und einem Molekül Piperidin unter Austritt von einem Molekül Wasser entstanden.

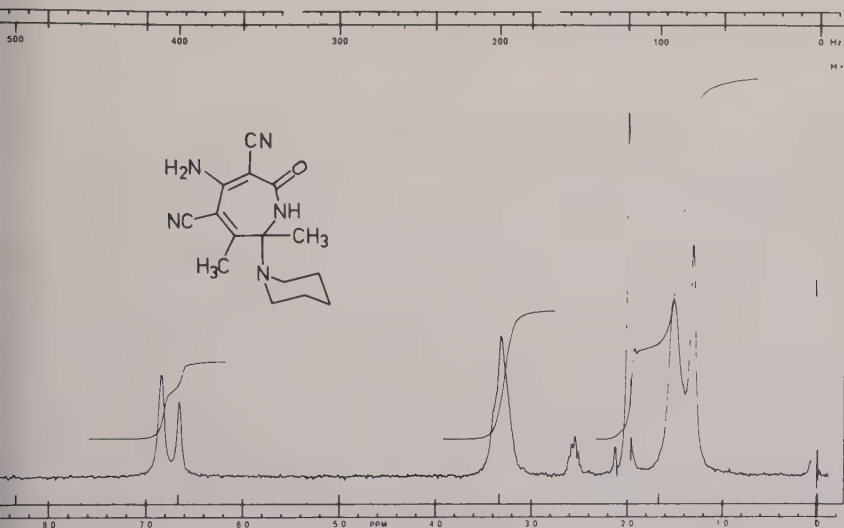


Abb. 10a : PMR-Spektrum von 25 (DMSO-d₆)

Im PMR-Spektrum (Abb. 10a) findet man neben zwei Singulets bei 1,29 und 1,96 ppm, die zwei Methylgruppen zuzuordnen sind, die wenig aufgelösten Multipletts für die zehn Protonen eines Piperidinringes als zwei breite Signale mit

dem Integralverhältnis 6 : 4 bei 1,47 und 3,25 ppm. Außerdem treten bei 6,61 und 6,80 ppm zwei breite Singulets mit den Intensitäten 1 bzw. 2 auf, die drei N-H-Protonen zugeordnet werden können.

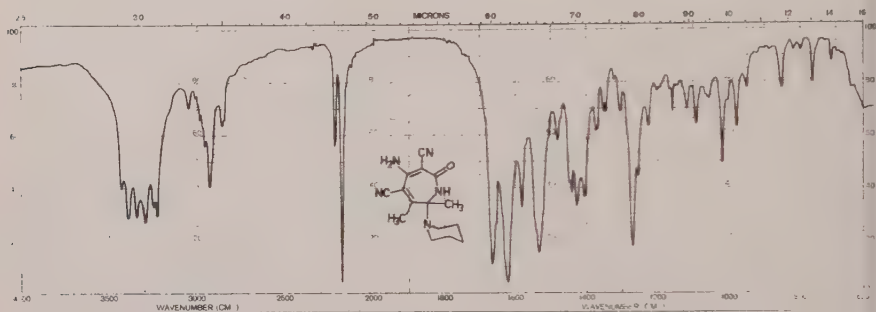


Abb. 10b : IR-Spektrum (KBr) von 25

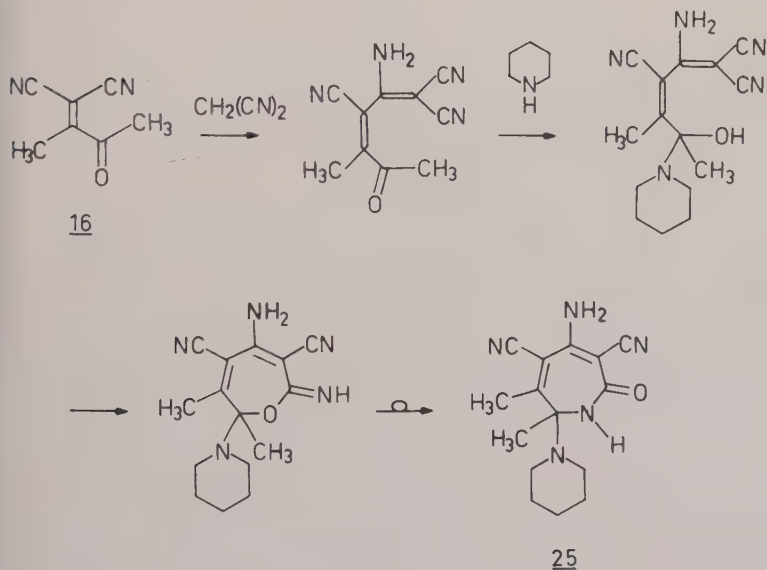
Das IR-Spektrum (Abb. 10b) zeigt neben vielfach aufgespaltenen N-H-Valenzschwingungen zwischen 3440 und 3235 cm^{-1} zwei Nitrilbanden bei 2225 und 2185 cm^{-1} . Die bei kürzeren Wellen auftretende Schwingung ist dabei einer konjugierten Nitrilgruppe zuzuordnen, während die langwelligere Schwingung sowohl ihrer hohen Intensität wegen - sie ist eine der intensivsten Banden des gesamten Spektrums - als auch wegen ihrer ungewöhnlichen Lage mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Enaminonitrilgruppierung schließen läßt ^{21,22}). Die drei Banden bei 1670 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} und 1585 cm^{-1} deuten auf die Carbonylgruppe eines siebengliedrigen Lactamringes ²³)

21) E.C. Taylor und A. McKillop, The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and o-Aminonitriles, Adv. Org. Chem. Vol. 7, 1970

22) S. Baldwin, J.Org.Chem. 26, 3288 (1961)

23) R.T. Conley, Infrared Spectroscopy, Allyn and Bacon Inc Boston 1966, S. 141

sowie auf die NH_2 -Deformationsschwingung und die $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung der Enaminonitrilgruppierung hin. Die gelbe Farbe der Substanz erfordert schließlich ein längeres konjugiertes System, wie es in der im folgenden Schema formulierten Verbindung 25 vorhanden ist.



Danach sollte die schon vorher als hypothetisches Zwischenprodukt postulierte Verbindung 16 in einer Thorpe-Reaktion ein weiteres Molekül Malonitril addieren. Nucleophiler Angriff des Piperidins an die Carbonylgruppe könnte zur Ausbildung einer Hydroxylgruppe führen, die einen Ringschluß und anschließende Dimroth-Umlagerung eingeht und zu dem 4-Amino-3,5-dicyan-6,7-dimethyl-7-piperidyl-azacyclohepta-3,5-dien-2-on 25 führt.

Versuche, 25 aus Diacetyl, Piperidin und dimerem Malonitril darzustellen und so einen weiteren Strukturbeweis zu führen, blieben ebenso erfolglos wie saure und alkalische Hydrolyseversuche, bei denen nur intensive Grün- bzw. Blaufärbung beobachtet wurde, ohne daß definierte Reaktionsprodukte isoliert werden konnten.

Umsetzung mit Methyljodid, die zur Abspaltung des Piperidrestes führen sollte, blieb ebenso erfolglos wie der Versuch einer Niederdruckhydrierung am Platinkontakt.

Nachdem auch ein Acylierungsversuch mit Acetylchlorid nur zu braunschwarzen, teerigen Produkten geführt hatte, wurden keine weiteren Anstrengungen unternommen, einen chemischen Strukturbeweis für 25 zu führen.

Die vorhandenen spektroskopischen Daten lassen jedoch die vorgeschlagene Struktur plausibel erscheinen.

4.2. Nebenprodukte bei Alkoholatkatalyse

Bei Umsetzung von Diacetyl und Malonitril unter Kalium- oder Natriumalkoholatkatalyse wurde neben 5A auch 17 in größeren Mengen isoliert. Weitere Umsetzung von 17 mit Diacetyl zu 18 findet jedoch unter diesen Reaktionsbedingungen nicht statt. Aus den teerigen Rückständen der Reaktion konnten vielfach noch kristalline Fraktionen gewonnen werden, die dimeres Malonitril als Strukturelement enthielten. Sie waren jedoch in ihrer Zusammensetzung nicht einheitlich und wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

Auch bei Verwendung von K-tert.-Butylat wurde in geringen Mengen 17 als Reaktionsprodukt isoliert.

4.3. Umsetzungen mit β -Alanin/Eisessig

Bei Durchführung der Reaktion in siedendem Benzol mit β -Alanin und Eisessig als Katalysator wird 17 zum Hauptprodukt. Daneben findet man geringe Mengen von 18 sowie sehr labile blau-, blaugrün- oder rotgefärbte, wahrscheinlich polymere Nebenprodukte, die nicht kristallin erhalten werden konnten und nicht weiter untersucht wurden.

5. Umsetzungen von Malonitril mit anderen 1,2-Diketonen

Um zu überprüfen, wie weit auch andere 1,2-Diketone mit Malonitril unter Bildung von Homologen zu 3A, 5A, 17 oder 18 reagieren, wurde trotz der meist geringen Ausbeuten zunächst die Carbonylkomponente variiert.

5.1. Umsetzungen mit Benzil

Zunächst bot sich Benzil als leicht zugängliches 1,2-Diketon zu weiteren Umsetzungen an. Bei Verwendung von katalytischen Mengen Piperidin war jedoch auch nach Reaktionszeiten von 2 Tagen keine Umsetzung im gewünschten Sinne festzustellen. Bei Einsatz größerer Mengen Piperidin oder Pyrrolidin bildeten sich farblose, kristalline Substanzen, an deren Bildung jedoch der jeweilige Katalysator beteiligt war und die spektroskopisch keine Ähnlichkeit mit den bisher

erhaltenen Substanzen aufwiesen. Auf die Strukturaufklärung dieser Verbindungen wurde daher im Rahmen dieser Arbeit verzichtet.

5.2. Umsetzungen mit 1-Phenyl-1,2-propandion

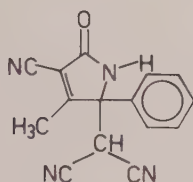
Als weiteres in befriedigender Ausbeute leicht zugängliche 1,2-Diketon erwies sich das 1-Phenyl-1,2-propandion, das durch Nitrosierung von Propiophenon und saure Hydrolyse des gebildeten Monoxims dargestellt wurde ^{24,25}). Die Umsetzung mit Malonitril unter Piperidinkatalyse lieferte als einziges kristallines Produkt in ca. 20proz. Ausbeute neben großen Mengen rotbraunem Teer eine Verbindung der Summenformel $C_{15}H_{10}N_4O$, die also analog zu 17 aus einem Molekül Diketon und zwei Molekülen Malonitril unter Wasserabspaltung entstanden sein sollte und auch im IR-Spektrum große Ähnlichkeit mit 17 aufweist.

Neben einer intensiven N-H-Valenzschwingung bei 3320 cm^{-1} findet man eine sehr starke C-H-Streckschwingung bei 2910 cm^{-1} , eine sehr schwache Bande für nicht konjugiertes und eine intensive für konjugiertes Nitril bei 2255 bzw. 2240 cm^{-1} . Die Carbonylbande des Lactamringes absorbiert bei 1715 cm^{-1} und die Bande für die C=C-Doppelbindung des Fünfringes tritt bei 1640 cm^{-1} auf.

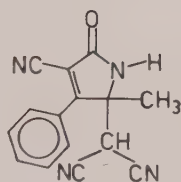
24) Org.Synth., Coll. Vol. 2, 363

25) Org.Synth., Coll. Vol. 3, 20

Da ein asymmetrisches Diketon eingesetzt wurde, sollten an sich die beiden Strukturen 26 und 27 zu erwarten sein.



26



27

Ich konnte jedoch nur ein Isomer isolieren, dem die Struktur 26 zukommen muß, da weder eine Verschiebung der Carbonyl- noch der Nitrilbande zu längeren Wellen gegenüber dem Dimethyl-derivat 17 eingetreten ist, wie sie bei Konjugation zum aromatischen Ring gemäß 27 eintreten müßte.

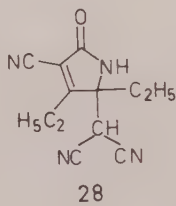
Auch das PMR-Spektrum mit dem Singulett für die Methylgruppe bei 2,15 ppm und einem nicht aufgespaltenen Signal für fünf Phenylprotonen bestätigt diese Annahme. Daß diese Strukturzuordnung zutrifft, wird besonders deutlich im Vergleich mit den Spektren der beiden sehr ähnlichen Isomeren 23d und 23e (vergl. 7.2.).

Zu 3A oder 18 homologe Produkte konnten bei diesen Umsetzungen nicht isoliert werden.

5.3. Umsetzungen mit symmetrischen aliphatischen 1,2-Diketonen

Für weitere Umsetzungen wurden Hexan-3,4-dion und 2,5-Dimethyl-hexan-3,4-dion aus Propionsäure- bzw. Isobutter-

säureester durch Acyloinkondensation und anschließende Oxidation des Acyloins mit Kupferacetat dargestellt ^{26,27,28}). Die Kondensation von Hexan-3,4-dion mit Malonitril lieferte bei Piperidinkatalyse wiederum nur das zu 17 homologe Pyrrolinonderivat 28 in mäßigen Ausbeuten.



Einsatz des 2,5-Dimethylhexan-3,4-dions führt erst bei Verwendung größerer Mengen Piperidin zu einem kristallinen Produkt, in dem jedoch dem PMR-Spektrum nach wiederum Piperidin enthalten war und das nicht identifiziert wurde.

6. Reaktionen der 3-Azacyclopenten-2-one 17, 26 und 28

6.1. Säurekatalysierte Reaktion mit Wasser

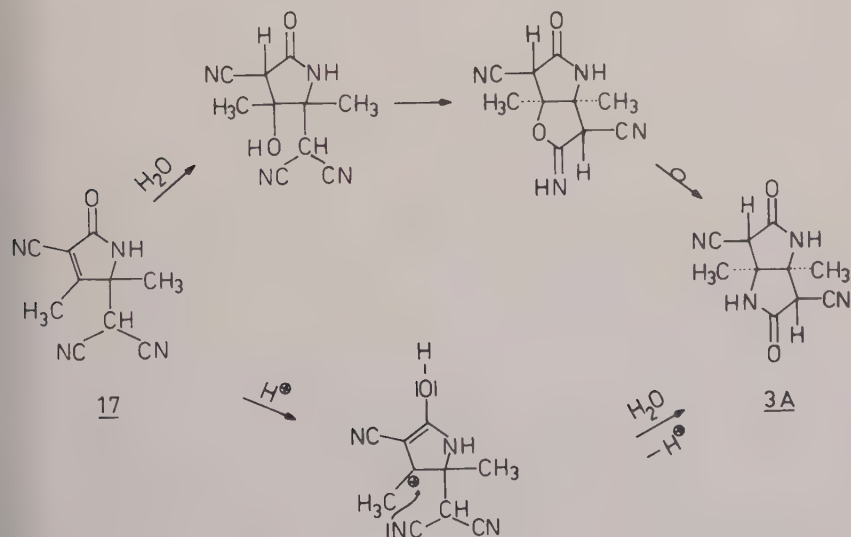
Beim Vergleich der Strukturen des Pyrrolinons 17 und des Bislactams 3A scheint es naheliegend, die Überführung von 17 in 3A zu versuchen. Einerseits sollte schon bei ent-

26) K. Rühlmann, Synthesis, 1971, S. 236 ff.

27) A.T. Blomquist u. A. Goldstein, Org.Synth., Vol.36, 77 f

28) P. Ruggli und P. Zeller, Helv.Chim.Acta, 28, 741 (1945)

prechender Anlagerung von Wasser an die C=C-Doppelbindung
des Fünfringes spontane Cyclisierung und anschließende Dimroth-
umlagerung zu 3A führen. Andererseits könnte, falls der erste
weg nicht möglich sein sollte, durch Protonierung des Carbonyl-
sauerstoffes eine starke Polarisierung der C=C-Doppelbindung
erreicht werden, die einen nucleophilen Angriff des Stick-
stoffatoms einer Nitrilgruppe und anschließende Wasseran-
lagerung gemäß dem folgenden Formelbild ermöglichen sollte.



Während auch bei mehrstündigem Erhitzen von 17 in halb-
konzentrierter Phosphorsäure keine Reaktion zu beobachten
ist, gelingt die Umsetzung von 17 in siedendem absolutem
Ethanol durch längeres Einleiten von Chlorwasserstoff.
3A fällt dabei in 50 - 60proz. Ausbeute an.

Die analoge Umsetzung von 26 und 28 führt zwar ebenfalls zu den erwarteten Bislactamverbindungen, doch sind die Ausbeuten sehr schlecht. Die Trennung von nicht umgesetzten Ausgangsprodukten ist außerdem so schwierig, daß diese Synthesemöglichkeit nicht weiter ausgenutzt wurde, zumal unter 7.3. weit günstigere Methoden zur Darstellung der entsprechenden Verbindungen beschrieben werden.

6.2. Basenkatalysierte Reaktionen mit 1,2-Diketonen

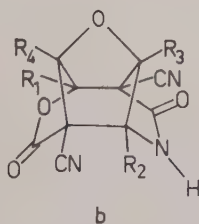
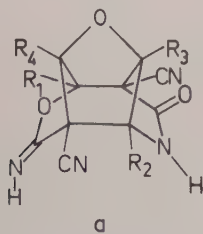
Wie unter 4.1. beschrieben, reagiert 17 mit überschüssiger Diacetyl unter Piperidinkatalyse spontan zu dem tetracyclischen Produkt 18 weiter. Gezielte Umsetzung der Pyrrolinone 17, 26 und 28 mit verschiedenen Diketonen sollte daher die Darstellung unterschiedlich substituierter Homologer zu 18 möglich machen.

Tatsächlich gelingt die Umsetzung von 17 mit Hexan-3,4-dion, ebenso die Reaktion von 26 oder 28 mit Diacetyl relativ glatt, wenn auch die Reinigung der Endprodukte zuweilen schwierig ist. Bei dem Versuch, 17 mit Benzil zum entsprechenden 1,5-Dicyan-4-imino-6,9-dimethyl-8-oxo-2,11-diphenyl-3,10-dioxa-7-aza-tetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}]undecan 29 umzusetzen, trat jedoch unerwarteterweise keine Reaktion ein.

Führt man dieses überraschende Ergebnis allein auf sterische Hinderung durch die Phenylreste zurück, so steht zu erwarten, daß bei Einsatz des 1-Phenyl-1,2-propandions u.U. zwar der erste Schritt der im Formelbild auf S.33 skizziert

reaktion an der der Methylgruppe benachbarten, sterisch
 wenig gehinderten Carbonylgruppe eintreten, Folgereaktio-
 nen aber ausbleiben sollten. Dann müßte eine der vorher postu-
 lierten Zwischenstufen isoliert werden können. Diese Hoff-
 ung erfüllte sich leider nicht, denn 17 reagiert glatt
 mit 1-Phenyl-1,2-propandion unter Bildung der beiden mög-
 lichen Isomere 33 und 34, die im Gemisch anfallen und deren
 Vorliegen nur PMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde.

Die bei diesen Umsetzungen erhaltenen Homologen zu 18
 und ihre Hydrolyseprodukte sind in der folgenden Übersicht
 zusammengefaßt.



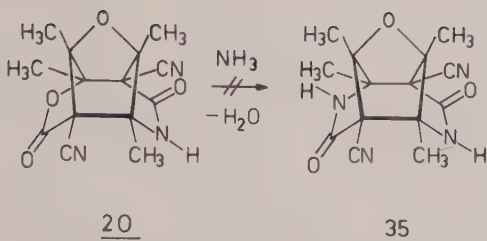
Nr	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Ausb. %
29 a 29 b		-CH ₃	-CH ₃		0
30 a 30 b	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	66 84
31 a 31 b	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃	69 63
32 a 32 b	-CH ₃		-CH ₃	-CH ₃	49 85
33 a 33 b	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		51 79
34 a 34 b		-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	

6.3. Reaktionen mit dem 3,10-Dioxa-7-azatetracycloundecan 18

Wie schon unter 4.1. beschrieben, läßt sich eine Dimroth-Umlagerung der Iminolactongruppierung von 18 nicht erreichen. Es sollte jedoch versucht werden, das aus 18 durch saure Hydrolyse gewonnene Lacton 20 durch Umsetzung mit Ammoniak in das Bislactam 35 zu überführen. 35 weist eine Symmetrieachse auf, so daß ein sehr einfaches PMR- und auch ^{13}C -NMR-Spektrum resultieren sollte, das einen zusätzlichen Beweis für die angenommene Struktur liefern würde.

Umsetzung mit wäßriger konzentrierter Ammoniaklösung führt jedoch nicht zu 35, sondern unter Abspaltung von Diacetyl und Anlagerung von Ammoniak überraschenderweise zu 3A.

Da Methylierungsversuche mit 3A fehlgeschlagen waren, schied sich hier eine Möglichkeit zu bieten, entsprechende mono- oder bis-N-methylierte Produkte von 3A entweder aus dem N-methylierten Derivat 21 oder unter Einsatz von Methylamin an Stelle von Ammoniak bzw. durch Umsetzung von 20 mit Methylamin darzustellen. Versuche in dieser Richtung schlugen jedoch fehl. Neben braunschwarzem Teer konnten zwar in einigen Fällen kristalline Produkte isoliert werden, aus deren Spektren hervorging, daß Methylamin unter Öffnung des Lactonringes reagiert hatte, eine Identifizierung der so gebildeten Substanzen gelang jedoch nicht.



7. Umsetzung von 1,2-Diketonen mit Cyanacetamid, Cyanessigester und Malonester

7.1. Umsetzungen von Diacetyl mit Cyanessigester und Cyanacetamid

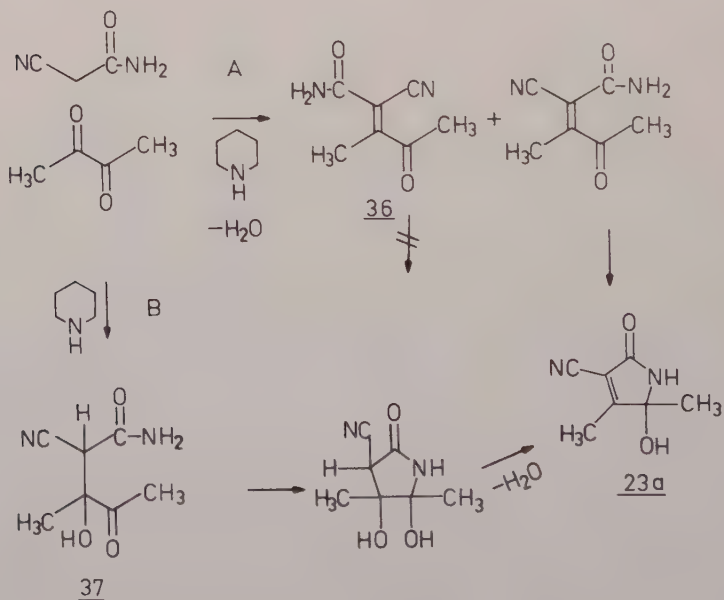
Versuche, Diacetyl mit Cyanessigester unter Piperidin-katalyse im Molverhältnis 1 : 2 umzusetzen, führten nur zu rotbraunen, klebrig-teerigen Produkten, die sich nicht reinigen ließen. Erfolgreicher waren Umsetzungen mit Cyanacetamid. Bei Verwendung von Alkoholat als Katalysator wurde bei der Umsetzung im Molverhältnis 1 : 2 das schon bei der sauren Hydrolyse von 5A gewonnene 4-Carbamoyl-6-cyan-1,5-dimethyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion 8 in mittleren Ausbeuten isoliert.

Bei Piperidinkatalyse erhielt ich unerwarteterweise ebenfalls 8, wenn auch in schlechterer Ausbeute. Daneben fiel bei dieser Umsetzung aber auch das Pyrrolinonderivat 23a an, das als Zwischenprodukt bei der Umsetzung von Diacetyl und Malonitril beobachtet wurde. Ich setzte daraufhin äquimolare

Mengen Diacetyl und Cyanacetamid unter Piperidinkatalyse miteinander um. Unter Abscheidung von Wasser trat Kondensation zu 23a ein, das so in mehr als 90proz. Ausbeute gewonnen werden konnte.

In diesem Falle erfolgt zunächst zwischen der aktiven Methylengruppe des Cyanacetamids und einer Carbonylgruppe des Diketons Knoevenagel-Kondensation und anschließend Ringschluß durch nucleophilen Angriff des Amidstickstoffs an der Carbonylgruppe und Wanderung eines Protons zum Sauerstoff.

Da keine Hinweise für die ebenfalls zu erwartende Verbindung 36 gefunden wurden, die wegen der Isomerie an der C=C-Doppelbindung keinen Ringschluß eingehen kann, muß auch der Weg B im folgenden Schema in Betracht gezogen werden.



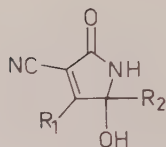
anach erfolgt zunächst Michael-Addition des Cyanacetamids an die Carbonylgruppe zu dem Zwischenprodukt 37 mit freier Drehbarkeit um die C-C-Einfachbindung, dann könnte erst der Ringchluß und die Wasserabspaltung folgen, die wegen der dabei entstehenden zur Carbonylgruppe konjugierten Doppelbindung besonders begünstigt sein sollte.

1.2. Umsetzungen weiterer 1,2-Diketone mit Cyanacetamid

Der glatte Verlauf und die hohen Ausbeuten der Reaktion von Diacetyl mit Cyanacetamid ermutigten zum Einsatz homologer Dicarbonylverbindungen in dieser Umsetzung.

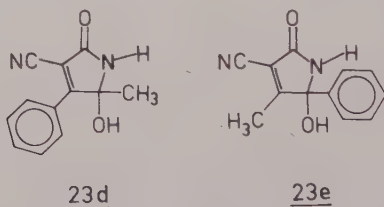
Da das Pyrrolinonderivat 23a eine Zwischenstufe zur Bildung von 3A und - wie später noch eingehend gezeigt wird - von 5A darstellt, sollten auf diesem Wege auch Homologe zu den genannten Verbindungen darzustellen sein.

Tatsächlich führte der Einsatz von Hexan-3,4-dion, 2,5-Dimethylhexan-3,4-dion, 1-Phenylpropan-1,2-dion und Benzil in befriedigenden bis sehr guten Ausbeuten zu den tabellarisch zusammengefaßten Homologen von 23a.



Nr.	R ₁	R ₂	Ausb. %
23 a	-CH ₃	-CH ₃	92
23 b	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	42
23 c	-CH-(CH ₃) ₂	-CH-(CH ₃) ₂	31
23 d		-CH ₃	59
23 e	-CH ₃		27
23 f			81

Bemerkenswert ist dabei, daß bei Einsatz des asymmetrischen 1-Phenylpropan-1,2-dions im Gegensatz zu den vorherigen Versuchen unter 5.2. in diesem Fall die beiden theoretisch zu erwartenden Isomere 23d und 23e isoliert wurden.



Besonders auch im Hinblick auf die Strukturaufklärung von 26 (vergl. S. 47) sollen die Spektren beider Isomeren kurz diskutiert werden. Die Unterschiede in den IR-Spektren

liegen hauptsächlich in einer wenn auch geringen Verschiebung der Banden für die Nitril-, Carbonyl- und C=C-Doppelbindungsabsorption zu längeren Wellen in 23d gegenüber 23e, wie sie durch die Konjugation zum Phenylring auch zu erwarten ist. Während bei 23d die Nitrilbande bei 2215 cm^{-1} , die Carbonylbande bei 1720 cm^{-1} und die Doppelbindungsbande des Fünfringes bei 1667 cm^{-1} auftreten, sind die entsprechenden Werte für 23e 2235 cm^{-1} , 1725 cm^{-1} und 1675 cm^{-1} .

Wesentlich deutlicher sind die Unterschiede in den PMR-Spektren (Abb. 11a und b). 23d zeigt das Singulett für die Methylgruppe bei 1,67 ppm, zwei verbreiterte Singuletts für

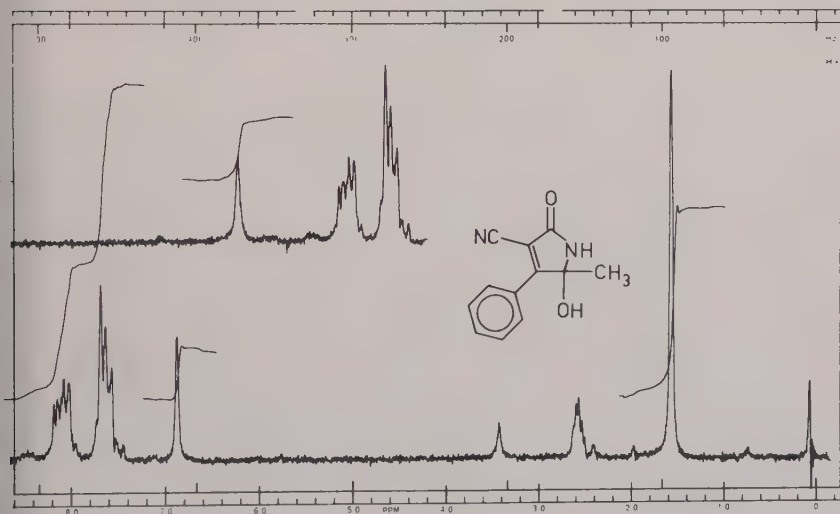


Abb. 11a: PMR-Spektrum (DMSO-d_6) von 23d

OH- und NH-Gruppe bei 6,80 bzw. 9,17 ppm sowie ein deutlich im Verhältnis 3:2 aufgespaltenes Multipllett für die fünf Phenylprotonen, wie es bei Stellung des Phenylringes an der Doppelbindung auch zu erwarten ist.

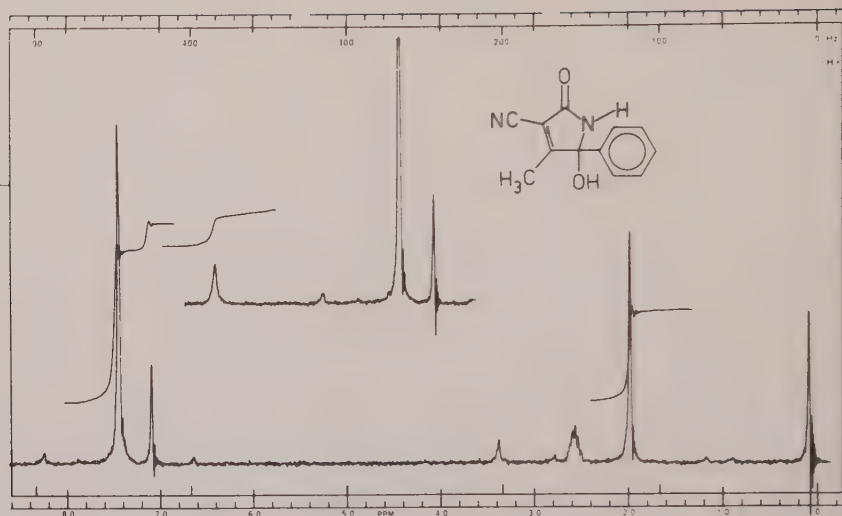


Abb. 11b : PMR-Spektrum (DMSO- d_6) von 23e

Bei 23e tritt das Signal der Methylgruppe bei 1,90 ppm auf, OH- und NH-Proton kommen bei 7,02 bzw. 9,35 ppm zur Resonanz und die Phenylprotonen werden als scharfes Singulett bei 7,37 ppm registriert.

Bei den spektroskopischen Eigenschaften der Verbindungen 23a-f ist noch zu erwähnen, daß ebenso wie schon früher bei 23a auch bei den Verbindungen 23b und 23d unterschiedliche IR-Spektren in Abhängigkeit von dem beim Umkristallisieren verwendeten Lösungsmittel beobachtet werden.

In den PMR-Spektren des Diäthylderivates 23b und des Diisopropylderivates 23c (Abb. 12) fällt auf, daß die dem Asymmetriezentrum in Stellung 5 benachbarten Protonen der Methylen-

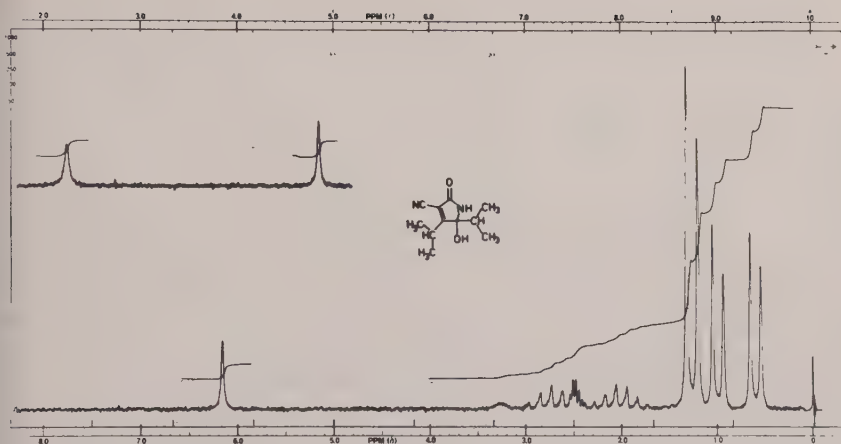


Abb. 12 : PMR-Spektrum (DMSO- d_6) von 23c

gruppe bzw. die beiden Methylgruppen magnetisch nicht äquivalent sind und bei unterschiedlicher Feldstärke zur Resonanz kommen (Diastereotoper Effekt).

Schließlich sollte durch den Einsatz des 1,4-Diphenyl-2,3-butanedions abgeklärt werden, wieweit auch teilweise enolisierte 1,2-Diketone in der gewünschten Weise reagieren. Das 1,2-Diketon wurde nach einer Vorschrift von M. Chaykovsky ²⁹⁾ und Mitarbeitern dargestellt, die über cyclische Sulfone verläuft und zur Gewinnung araliphatischer 1,2-Diketone geeigneter ist als die bei aliphatischen Diketonen angewandte Acyloinkondensation. Die Autoren stellten durch PMR-Spektroskopie fest, daß das 1,4-Diphenylbutandion in Tetrachlorkohlenstoff gelöst zu 72 % in der Monoenolform vorliegt.

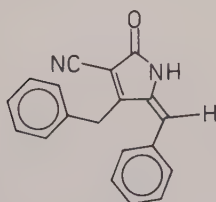
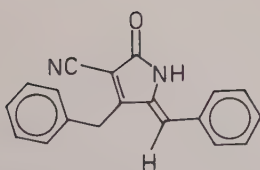
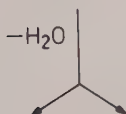
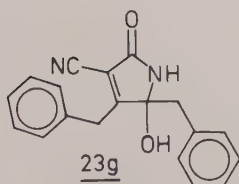
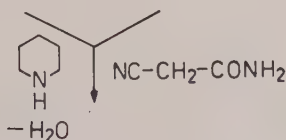
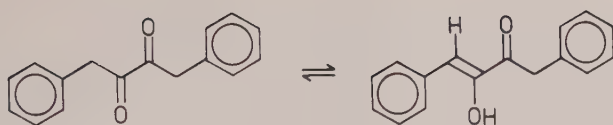
²⁹⁾ M. Chaykovsky, M.H. Lin und A. Rosowski, J.Org.Chem. 37, 2018 ff. (1972)

Bei der Umsetzung mit Cyanacetamid trat wie erwartet Wasserabspaltung ein, das isolierte Endprodukt der Reaktion war jedoch im Gegensatz zu den farblosen Pyrrolinonen 23a-f gelb gefärbt und wies auch spektroskopisch Unterschiede zu den vorher dargestellten Verbindungen auf.

Dem Massenspektrum mit dem Molekülpeak bei 286 Masseneinheiten und der Elementaranalyse nach kommt der Verbindung die Summenformel $C_{19}H_{14}N_2O$ zu; sie entsteht also aus je einem Molekül Cyanacetamid und Diphenylbutandion unter Austritt von zwei Molekülen Wasser. Das IR-Spektrum zeigt eine N-H-Bande bei 3200 cm^{-1} , eine Bande für konjugiertes Nitril bei 2220 cm^{-1} sowie eine Carbonylbande bei 1675 cm^{-1} , in der als Schulter eine C=C-Doppelbindungsbande bei 1640 cm^{-1} auftritt.

Der Verbindung ist damit eine der Strukturen 38a oder 39a zuzuordnen, die durch Wasserabspaltung aus dem eigentlich erwarteten Endprodukt 23g entstehen kann. Wasserabspaltung scheint in diesem Fall wegen des dabei entstehenden längeren konjugierten Systems besonders begünstigt zu sein, denn 23g konnte nicht isoliert werden.

Welches der beiden cis/trans-Isomeren tatsächlich vorliegt läßt sich durch Modellbetrachtungen und das PMR-Spektrum unterscheiden. Bei 39a sollten die Protonen der Methylengruppe durch den Ringstrom des Phenylringes deutlich paramagnetisch verschoben sein. Dagegen sollte bei 38a eine entsprechend starke Tieffeldverschiebung des Protons am Stickstoff zu beobachten sein.



Wie Modellbetrachtungen zeigen, ergeben sich im Fall der E-Form 39a sehr starke sterische Hinderungen zwischen den α -ständigen Protonen des Phenylringes und den Methylenprotonen des Benzylrestes, die diese Struktur von vornherein unwahrscheinlich machen. Daß tatsächlich die Z-Form 38a vorliegt, wird schließlich durch das PMR-Spektrum wahrscheinlich gemacht. Hier findet man neben dem aufgespaltenen Signal für die Protonen der beiden Phenylringe und einem Singulett für

das olefinische Proton bei 6,90 ppm ein Singulett für die Methylenprotonen bei 4,23 ppm und ein breites Singulett für das N-H-Proton bei 10,80 ppm.

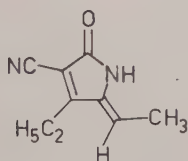
Die Methylenprotonen zeigen sich zwar um ca. 0,8 ppm aus dem erwarteten Bereich zu tieferem Feld verschoben, doch dürfte daran auch die Nitrilgruppe beteiligt sein. Die starke paramagnetische Verschiebung des N-H-Protons mit einer Differenz von 1,45 bzw. 1,30 ppm zu den entsprechend in 5-Stellung phenylsubstituierten Verbindungen 23e und 23f - alle Spektren wurden in DMSO-d₆ aufgenommen - ist jedoch nur mit Struktur 38a vereinbar.

Anzeichen für das Vorliegen des anderen Isomers wurden bei dieser Umsetzung nicht beobachtet.

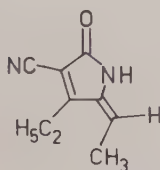
Dieses Ergebnis regte dazu an, auch die Verbindungen 23a, 23b, 23c und 23d unter Abspaltung von Wasser in entsprechende Azacyclopentenone mit semicyclischer Doppelbindung zu überführen. Als einfache Methode bot sich dazu das Erhitzen mit starken Säuren an. Die 5-methylsubstituierten Verbindungen 23a und 23d spalteten auch wie erwartet beim Erhitzen in Benzol unter Zusatz einiger Tropfen konzentrierter Schwefelsäure Wasser ab und das Reaktionsgemisch färbte sich gelb bzw. tief rot. Beim Aufarbeiten konnten jedoch die gewünschten Endprodukte nicht isoliert werden. In geringer Menge wurden gelb- bzw. rotgefärbte wahrscheinlich polymere Produkte erhalten, deren Struktur nicht geklärt werden konnte.

Beim Diäthylderivat 23b gelang die Wasserabspaltung jedoch glatt unter Bildung des 4-Äthyl-5-äthyliden-3-cyan-3-azacyclopenten-2-ons. Auch in diesem Falle waren zwei Isomere zu er-

warten. Es wurde jedoch nur ein Isomer erhalten, dessen PMR-Spektrum kurz diskutiert werden soll. Es zeigt wie erwartet ein Triplet und ein Quadruplett für die Protonen der Äthylgruppe bei 1,33 bzw. 2,73 ppm. Das Dublett für die Methylgruppe an der Doppelbindung erscheint bei 2,10 ppm und das Quadruplett für das Vinylproton bei 5,86 ppm. Das N-H-Proton wird als breites Singulett bei 10,1 ppm registriert. Da sterische Hinderung in diesem Fall nur eine untergeordnete Rolle spielen dürfte, kann nur aufgrund der spektroskopischen Daten nicht eindeutig festgestellt werden, ob es sich bei der Verbindung um das Z-Isomer 38b oder die E-Form 39b handelt.

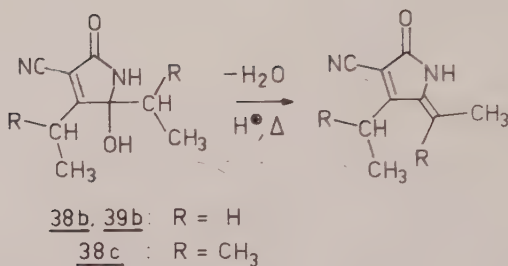


38b



39b

Aus dem Diisopropylderivat 23c ist das 3-Cyan-4-isopropyl-5-isopropyliden-3-azacyclopenten-2-on 38c ebenfalls leicht zugänglich. Die beiden Methylgruppen an der exocyclischen Doppelbindung sind wie erwartet nicht äquivalent und werden als Singulett bei 2,17 und 2,20 ppm registriert. Welches Signal allerdings welcher Methylgruppe entspricht, läßt sich nicht eindeutig feststellen, da die Anisotropieeffekte der C=C-Doppelbindung bzw. des Lactamstickstoffes nicht eindeutig abzuschätzen sind.



Dadurch sind auch leider keine Rückschlüsse auf die Isomerie von 38b bzw. 39b möglich, dessen endgültige räumliche Struktur somit offenbleiben muß, wenn auch sterische Gründe das Isomere 38b wahrscheinlicher machen.

7.3. Umsetzungen der 3-Cyan-5-hydroxy-3-azacyclopenten-2-one mit C-H-aciden Verbindungen

7.3.1. Reaktionen von 23a mit Malonitril, Cyanacetamid, Cyanessigester und Malonester

Wie schon vorher erwähnt, erhält man bei der piperidin-katalysierten Reaktion von Diacetyl mit Cyanacetamid im Mol-verhältnis 1 : 2 neben 23a auch das Amid 8. Diese Beobachtung regte dazu an, 23a gezielt mit C-H-aciden Verbindungen zu kondensieren.

Die Umsetzung mit einer äquimolaren Menge Malonitril unter Piperidinkatalyse in Methylenchlorid führt dabei in sehr gute:

Ausbeuten zu 3A, womit sich auch die Annahme bestätigt, daß 23a bei der direkten Umsetzung von Malonitril und Diacetyl als Zwischenprodukt der Reaktion zu 3A angesehen werden muß.

Bei Verwendung von Natriumalkoholat als Katalysator erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute 5A.

Während der Mechanismus der Reaktion unter Piperidinkatalyse unklar bleibt, muß es sich bei der alkoholatkatalysierten Reaktion um eine Michael-Addition ³⁰⁾ der C-H-aciden Verbindung an die durch die Nitrilgruppe aktivierte Doppelbindung handeln, der dann wiederum Thorpe-Reaktion und Dimroth-Umlagerung folgen. Diese Befunde machen das Auftreten von 23a als Zwischenprodukt der alkoholatkatalysierten Reaktion von Diacetyl und Malonitril wahrscheinlich, wenn es auch nicht abgefangen werden konnte.

Die Hoffnung, nur durch Variation des Katalysators gezielt zu 2,6- oder 2,8-Diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dionen zu gelangen, erfüllte sich jedoch nicht. Bei Einsatz von Cyanacetamid bildete sich sowohl unter Piperidin- wie unter Alkoholatkatalyse nur die 2,8-Diaza-Verbindung 8. Da jedoch die Ausbeuten besonders der alkoholatkatalysierten Umsetzung recht gut waren, wurde der Einsatz weiterer acider Verbindungen versucht. Dabei entstand mit Cyanessigester das erwartete Äthoxycarbonylderivat 40 und mit Dimethylmalonester in Äthanol bzw. Methanol die Äthyl- bzw. Methylester des 4-Carboxy-6-cyan-1,5-dimethyl-2-oxa-8-aza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dions 41a und 41b. Die Struktur der Verbindungen wurde jeweils durch den Abbau zu 10a oder 11a bewiesen.

³⁰⁾ Org.Reactions, Vol. 10, 179 ff.

Verschiedene Versuche, die saure Verseifung der Ester 40 und 41 bei Raumtemperatur oder geringer Erwärmung mit verdünnter Salzsäure durchzuführen und so die Monocarbonsäuren 42 und 44 und ihre Decarboxylierungsprodukte 43 und 45 zu erhalten, blieben ohne Erfolg. Es wurde entweder keine Hydrolyse oder der Abbau bis zur Dicarbonsäure 9 beobachtet. Dies könnte auf eine Beteiligung der zuerst entstehenden Carboxylgruppe an der Hydrolyse der Nitrilgruppe zurückgeführt werden oder dadurch bedingt sein, daß sterische Hinderungsmomente die sonst eine Hydrolyse der Nitrilgruppe erschweren, nach Bildung einer Carboxylgruppe entfallen.

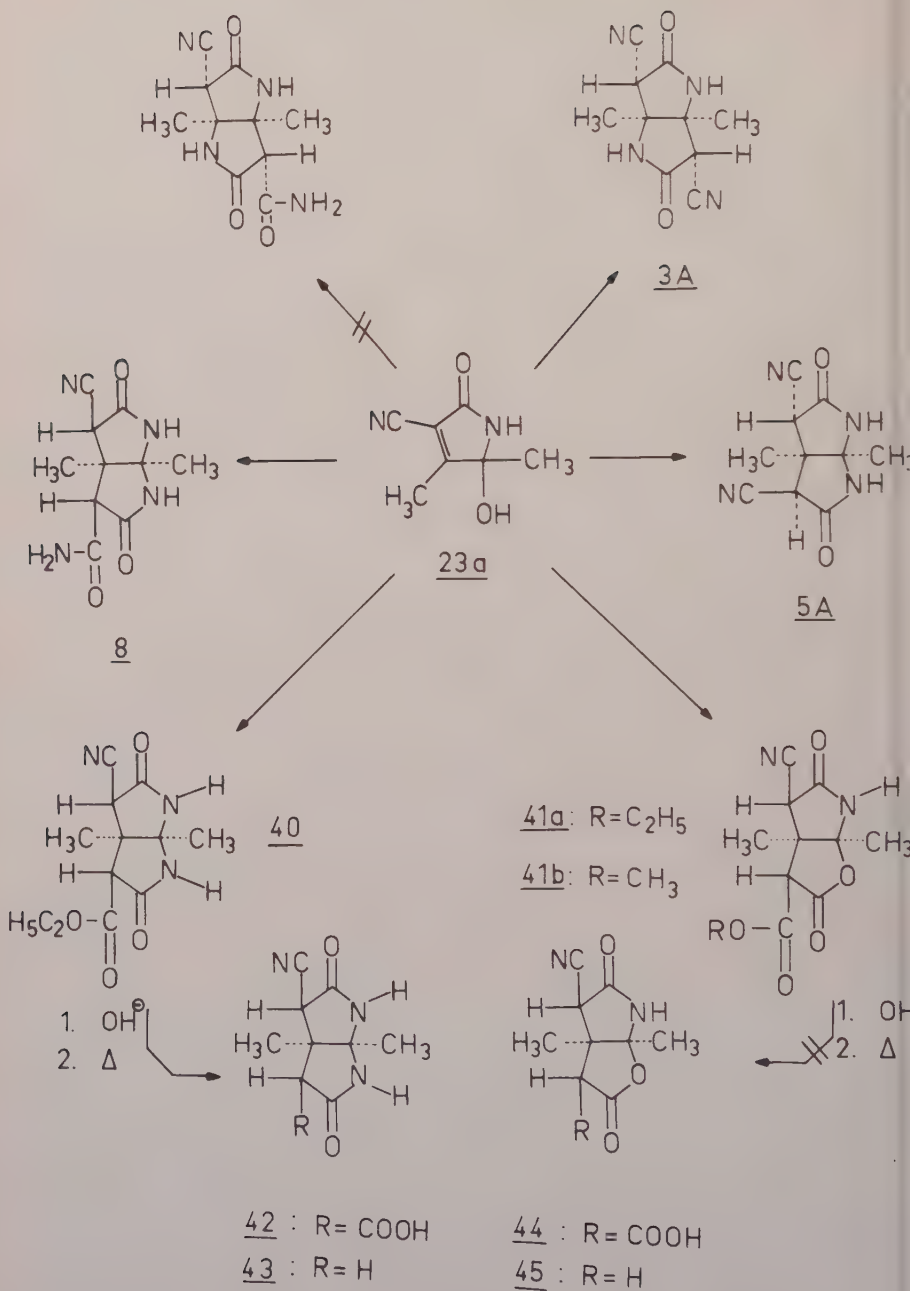
Alkalische Hydrolyse des Esters 40 führte jedoch zu der gewünschten Monocarbonsäure 42, die sehr leicht zu 43 decarboxylierte. Während 42 als sehr labiles Zwischenprodukt nicht näher untersucht wurde, sollte 43 von seiner Stereochemie her interessante Aspekte bieten. Es sollten zwei Diastereomere auftreten können. Im einen Fall sollten Nitril- und Methylgruppe cis- im anderen Fall trans-ständig sein.

Das PMR-Spektrum konnte wegen der schlechten Löslichkeit von 43 leider nur in DMSO aufgenommen werden, worunter die Auflösung der Signale erheblich litt. Man findet zwei Singulets für zwei Methylgruppen bei 1,23 und 1,35 ppm, die jedoch so verbreitert sind, daß das Vorhandensein eines weiteren Diastereomeren nicht ausgeschlossen werden kann. Statt des eigentlich erwarteten AB-Systems für die Protonen der Methylengruppe wird nur ein stark verbreitertes Singulett bei 2,37 ppm registriert. Für das der Nitrilgruppe benachbarte Proton findet man aber zwei Signale bei 4,23 und 4,27 ppm.

ie das Vorliegen beider Diastereomerer nebeneinander be-
weisen. Die wegen der Acidität des Protons zu erwartende
rasche Inversion des Asymmetriezentrums ließ wie schon in
anderen Fällen den Versuch einer Diastereomerentrennung aus-
sichtslos erscheinen.

Der Versuch, 41b unter ebenso milden Bedingungen zu hydro-
lysieren, führte nur zur Öffnung des Lactonringes und beim
Aufarbeiten im Säuren bildete sich das Ausgangsprodukt zu-
rück. Längere Reaktionszeit, höhere Basenkonzentration und
Umsetzung bei erhöhter Temperatur ermöglichten zwar die Hydro-
lyse der Estergruppierung, doch wurde dabei zugleich die Nitril-
gruppe angegriffen, so daß die erwarteten Verbindungen 44 und
45 nicht erhalten werden konnten.

Eine zusammenfassende Übersicht über die Reaktionen von
23a mit verschiedenen C-H-aciden Verbindungen gibt das
Schema auf S. 68.

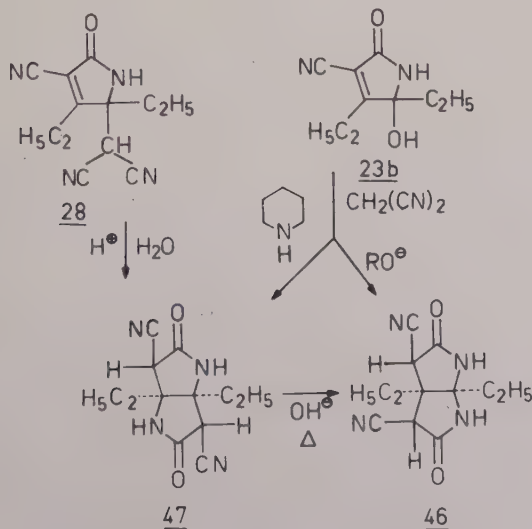


7.3.2. Reaktionen von 23b mit Malonitril

Da die Diazabicyclo[3.3.0]octandione 3A und 5A auf dem im vorigen Abschnitt geschilderten Syntheseweg in guten Ausbeuten zugänglich wurden, schien es aussichtsreich, die zuvor wegen der schlechten Ausbeuten (siehe 6.1.) abgebrochenen Versuche zur Darstellung von Homologen zu 3A bzw. 5A wieder aufzunehmen.

Als Ausgangssubstanz wurde zunächst das 4,5-Diäthyl-3-cyan-5-hydroxy-3-azacyclopenten-2-on 23b eingesetzt, dessen Umsetzung mit Malonitril unter Alkoholatkatalyse in guter Ausbeute zu dem 1,5-Diäthyl-4,6-dicyan-2,8-diaza-cis-bicyclo-[3.3.0] octan-3,7-dion 46 führt.

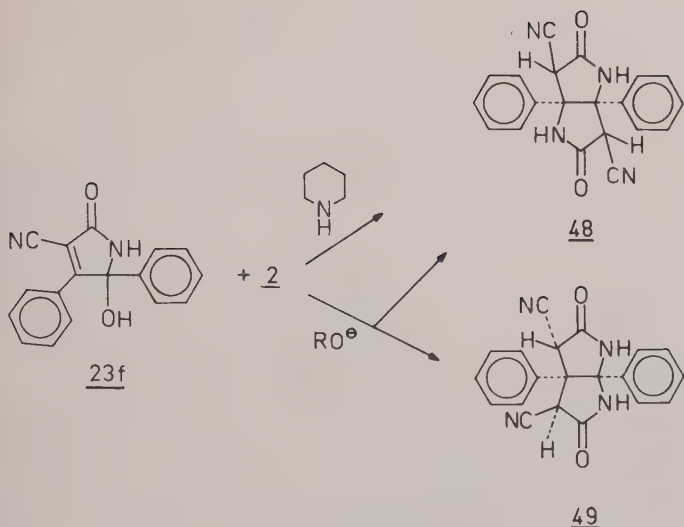
Unter Piperidinkatalyse entsteht in mittleren Ausbeuten das schon aus 28 unter Säurekatalyse erhaltene 2,6-Diaza-Produkt 47, das sich analog zu 3A unter Einwirkung von heißer methanolischer Kalilauge gleichfalls in 46 überführen läßt.



Die sterischen Verhältnisse bei 46 und 47 entsprechen denen bei 5A bzw. 3A. So ist das piperidinkatalysierte Produkt 47, wie aus dem PMR-Spektrum hervorgeht, wie 3A symmetrisch gebaut, denn sowohl für die beiden Nitrilgruppen benachbarten Protonen wie für die beiden N-H-Protonen erscheint nur jeweils ein Signal bei 4,47 bzw. 9,25 ppm. Allerdings finden sich auch hier kleine Signale, die einem asymmetrisch gebauten Diastereomeren zuzuordnen sind. 46 liegt analog zu 5A in der 4R, 6R- bzw. 4S, 6S-Konfiguration vor, wie aus den bei verschiedenen Feldstärken zur Resonanz kommenden Protonen an C-4 und C-6 bzw. an den Stickstoffatomen hervorgeht.

7.3.3. Reaktionen von 23f mit Malonitril

Die Umsetzungen des Diphenylderivates 23f mit Malonitril verliefen unerwarteterweise nicht so einheitlich. Unter Piperidinkatalyse wurde allerdings eine Verbindung der Summenformel $C_{20}H_{14}N_4O_2$ in guten Ausbeuten erhalten, die im PMR-Spektrum ein Singulett für 2 Protonen bei 5,47 ppm, ein Multiplett für 10 Phenylprotonen zwischen 6,9 und 7,4 ppm und ein Singulett für 2 N-H-Protonen bei 9,84 ppm aufweist und der die zu 3A analoge Struktur 48 zuzuordnen ist.

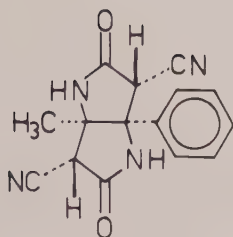
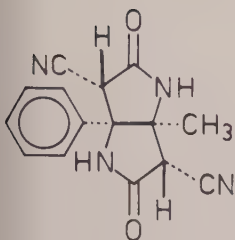


Unter Alkoholatkatalyse entstand jedoch - wenn auch nur in geringer Ausbeute - ebenfalls 48 neben dem eigentlich erwarteten 49. Eine Überraschung bot das PMR-Spektrum von 49 in DMSO- d_6 , da es für die beiden Protonen an C-4 und C-6 nur ein Singulett bei 5,51 ppm aufwies. Daß eine zu 5A analoge Struktur vorliegen muß, geht außer aus dem Massenspektrum auch aus der Aufspaltung der Signale der Phenylprotonen zu zwei Singulett bei 7,10 und 7,18 ppm und den Singulett für zwei N-H-Protonen bei 9,93 und 10,14 ppm hervor. Bei Vermessen der Substanz in einem Gemisch aus DMSO- d_6 /Deutero-benzol beobachtet man dann auch die erwarteten getrennten Signale für die Protonen an C₄ und C₆ bei 5,43 und 5,57 ppm, während die Signale der Phenylprotonen zu einem wenig aufgelösten Multipllett zusammenfallen, womit die zu 5A analoge Struktur von 49 bewiesen wird.

7.3.4. Reaktionen der Methylphenylpyrrolinone 23d
und 23e mit Malonitril

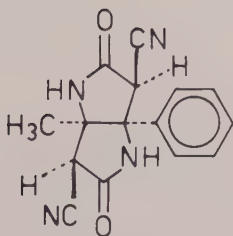
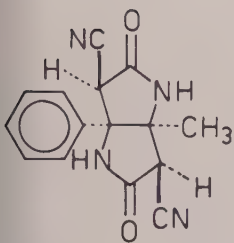
Wie schon unter 6.1. kurz erwähnt, geht das 3-Cyan-5-dicyanmethyl-4-methyl-5-phenyl-3-azacyclopenten-2-on 26 beim Behandeln mit HCl und Wasser Ringschluß zu einem 4,8-Dicyan-1-methyl-5-phenyl-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion 50 ein. Die bei dieser Umsetzung erhaltenen Ausbeuten waren jedoch sehr gering und lieferten kein einheitliches Produkt, was aus folgenden Ausführungen leicht verständlich wird. Wie die Formelübersicht auf S. 73 zeigt, kann 50 in Form vier diastereomerer Enantiomerenpaare vorliegen. Selbst wenn aus Gründen sterischer Hinderung nicht alle Möglichkeiten verwirklicht werden, ist ein Gemisch diastereomerer Formen zu erwarten.

Bei Behandlung dieses nach 6.1. erhaltenen Gemisches mit heißer methanolischer Kalilauge entsteht analog zu der vorher bei 3A beobachteten Umlagerung ein zu 5A analoges Produkt. Die Ausbeuten waren jedoch so gering, daß eine eindeutige Zuordnung zu einer der beiden möglichen Strukturen 51 oder 52 nicht getroffen werden konnte.



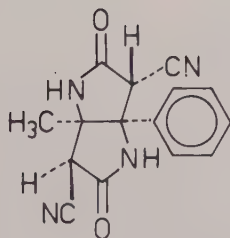
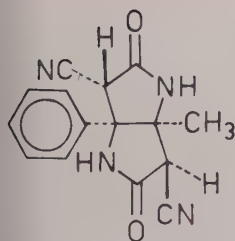
50 A

1S 4R 5R 8R
bzw.
1R 4S 5S 8S



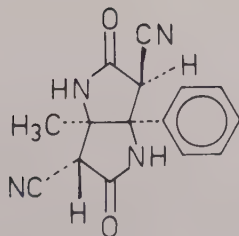
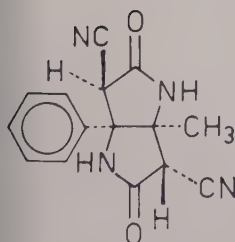
50 B

1S 4S 5R 8S
bzw.
1R 4R 5S 8R



50 C

1S 4R 5R 8S
bzw.
1R 4S 5S 8R



50 D

1S 4S 5R 8R
bzw.
1R 4R 5S 8S

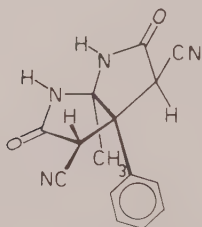
er C-H-Valenzschwingungen auf, die jedoch nicht zu einer eindeutigen Zuordnung der jeweiligen Diastereomeren herangezogen werden konnten.

Im PMR-Spektrum des Diastereomerengemisches 50 ist zu erkennen, daß zumindest ein Diastereomeres mit ca. 80 % Anteil im Gemisch deutlich bevorzugt ist. Wie Modellbetrachtungen vermuten lassen, sollte es sich dabei um 50B oder 50D handeln, da bei 50A und 50C der Phenylrest und die cis-ständige Nitrilgruppe Anlaß zu sterischer Hinderung geben.

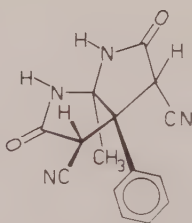
Eine Entscheidung darüber, ob es sich bei dem Hauptanteil um 50B oder 50D handelt, konnte jedoch nicht getroffen werden. Rückschlüsse und Vergleiche aus der Lage der PMR-Signale für die Methylgruppe und für das zur Methylgruppe cis- oder trans-ständige Proton sind auch unter Hinzuziehung der weiter unten behandelten Isomeren 51 und 52 kaum möglich, da zu viele z.T. gegensätzlich wirkende Effekte - Hoch- oder Tieffeldverschiebung durch die Anisotropie der Nitrilgruppe und des Phenylrings, induktiver Effekt des Amidstickstoffes - über die Lage dieser Signale entscheiden.

Etwas einfacher sollte die Entscheidung über die Stereochemie der Verbindungen sein, die nach den bisher gemachten Erfahrungen bei der Umsetzung von 23d bzw. 23e mit Malonitril unter Alkoholatkatalyse zu erwarten sind. Dabei sollten unter Michael-Addition des Malonitrils an die Doppelbindung, Ringschluß unter Thorpe-Reaktion und anschließender Dimroth-Umlagerung die beiden Isomere 51 und 52 gebildet werden.

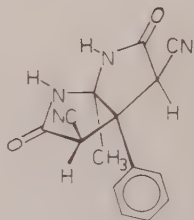
Wie die Formelübersicht zeigt, sind für 51 und 52 jeweils zwei Meso-Formen B und C möglich, die eine in der Verbindungsachse der Brückenkopf-atome liegende Symmetrieebene besitzen. Das dritte zu erwartende Diastereomere A ist an den Position 4 und 6 asymmetrisch substituiert und muß daher als Enantiomerenpaar vorliegen. (In der Zeichnung ist nur jeweils ein Enantiomeres dargestellt).



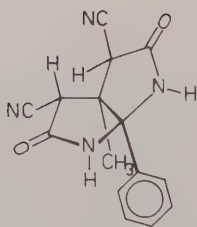
51A



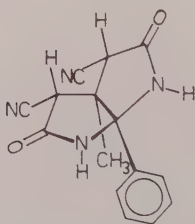
51B



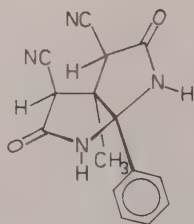
51C



52A



52B



52C

Tatsächlich führt die Umsetzung von 23e zu einem kristallinen Produkt, das nach der Elementaranalyse die erwartete Zusammensetzung von 52 hat. Das PMR-Spektrum dieser Substanz (Abb.13) zeigt nur vier Hauptsignale. Ein Singulett mit der Intensität 3 bei 0,95 ppm ist der Methylgruppe zuzuordnen, ein Singulett mit der Intensität 2 bei 4,60 ppm steht für die beiden den Nitrilgruppen vicinalen Protonen, die fünf Phenyl

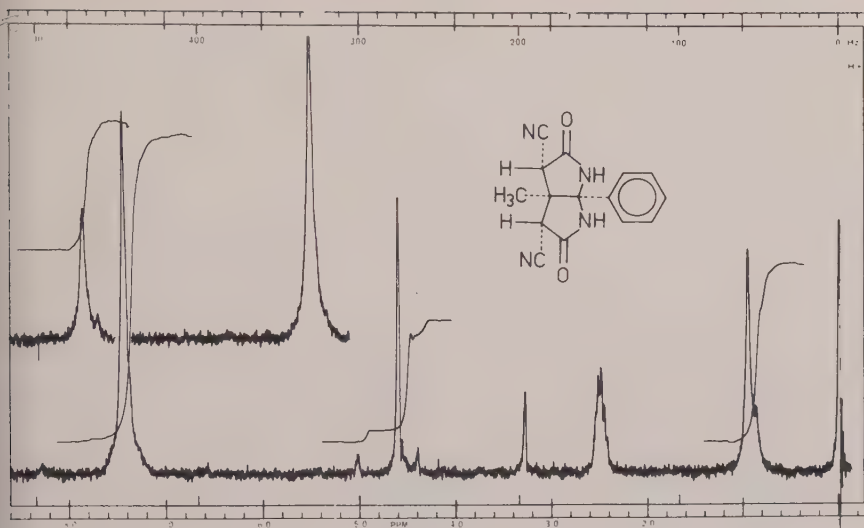


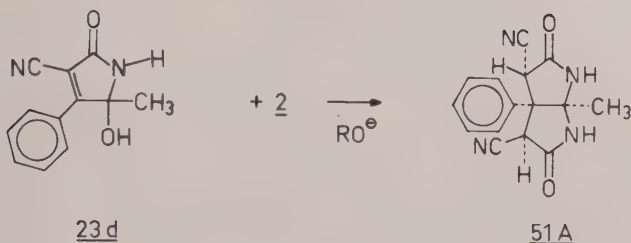
Abb. 13 : PMR-Spektrum (DMSO- d_6) von 52B

protonen bilden ein Singulett bei 7,45 ppm und die N-H-Protonen werden als breites Singulett bei 9,85 ppm registriert. Es muß sich also um eine der symmetrischen Meso-Formen 52B oder C handeln. Die starken sterischen Hinderungen in 52C, die durch die räumliche Nähe der beiden Nitrilgruppen bedingt sind, machen die Struktur 52B wahrscheinlicher; 52C läßt sich mit Kalottenmodellen nicht aufbauen.

Die in dem Spektrum auftretenden kleinen Signale sind der diastereomeren Form 52A zuzuschreiben, die bei der Umsetzung gleichfalls anfällt und in die 52B bei längerem Erhitzen oder auch nur beim Stehenlassen in DMSO innerhalb von zwei Tagen zum größten Teil übergeht.

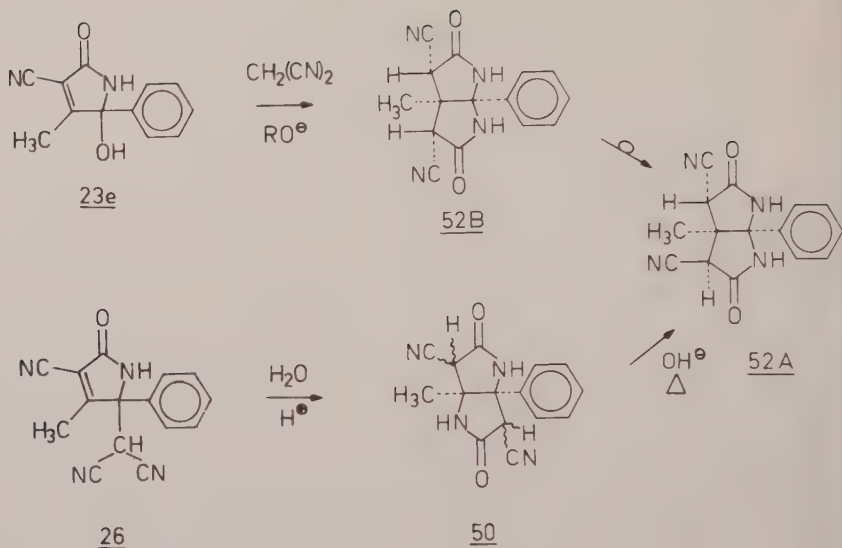
Wie das PMR-Spektrum von 52A jedoch zeigt (Abb. 14), erfolgt die Umlagerung nicht zu 100 %, sondern es finden sich

Wahrscheinlich kommen sich in diesen Fällen die sterisch doch recht anspruchsvollen Gruppen zu nahe. So führt diese Reaktion nur zu dem Diastereomeren 51A.



Das PMR-Spektrum dieser Verbindung zeigt das Singulett für die Methylgruppe bei 1,02 ppm. Diese Tieffeldverschiebung gegenüber 52A und B trotz der größeren räumlichen Entfernung der Nitrilgruppen ist in diesem Fall auf den induktiven Effekt der beiden benachbarten Stickstoffatome zurückzuführen. Die Signale der Protonen an C-4 und C-6 werden bei 5,28 und 5,40 ppm registriert, die Phenylprotonen erscheinen als wenig aufgelöstes Multiplett bei 7,2 - 7,7 ppm und die Amidprotonen liefern zwei verbreiterte Signale bei 9,33 und 9,57 ppm.

Die Behandlung des Diastereomergemisches 50 mit methanolischer Kalilauge in der Hitze lieferte als einziges beobachtetes Umlagerungsprodukt das 1-Phenylderivat 52A.



8. Massenspektrometrische Untersuchungen an 2,6- bzw. 2,8-Diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dionen.

Da es nicht immer ganz leicht war, aus den IR- und PMR-Spektren die Struktur der 2,6- bzw. 2,8-Diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dione abzuleiten, und da sich zumindest unter Alkoholatkatalyse in einigen Fällen beide Produkte nebeneinander bildeten, schien es wünschenswert zu sein, neben dem meist aufwendigen und oft in schlechten Ausbeuten verlaufenden Abbau eine weitere Methode zur Unterstützung der Strukturklärung zur Verfügung zu haben. Als relativ schnelle und einfache Methode bot sich hier die Massenspektrometrie an +)

+) Ich danke Herrn Dr. Schaden für die Unterstützung bei der Interpretation der Massenspektren.

Beim Vergleich der Massenspektren von 3A und 5A (Abb. 15a,b) und der Äthyl-Homologen 47 und 46 fällt zunächst auf, daß

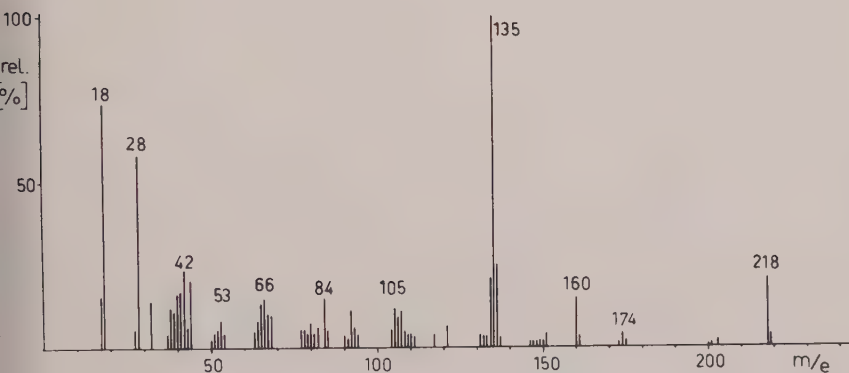


Abb. 15a: Massenspektrum von 3A

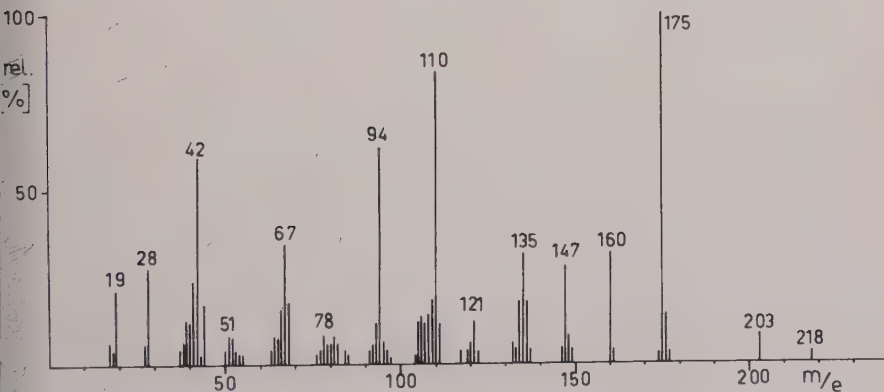
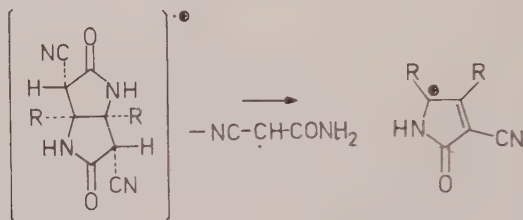


Abb. 15b: Massenspektrum von 5A

Die 2,6-Diazaverbindungen 3A und 47 nur sehr wenige intensive Bruchstücke ergeben. Die Abspaltung eines Alkylrestes aus dem Molekül ($M^+ - 15$ bzw. $- 29$) tritt fast überhaupt nicht auf,

die Abspaltung von Isocyansäure ($M^+ - 43$) ist nur in ganz geringem Maß zu beobachten. Als einziges wirklich intensives Bruchstück beobachtet man eine Spitze bei m/e 135, die sich bei Abspaltung eines Cyanacetamidrestes und eines Wasserstoffatoms aus dem Molekül ergibt.

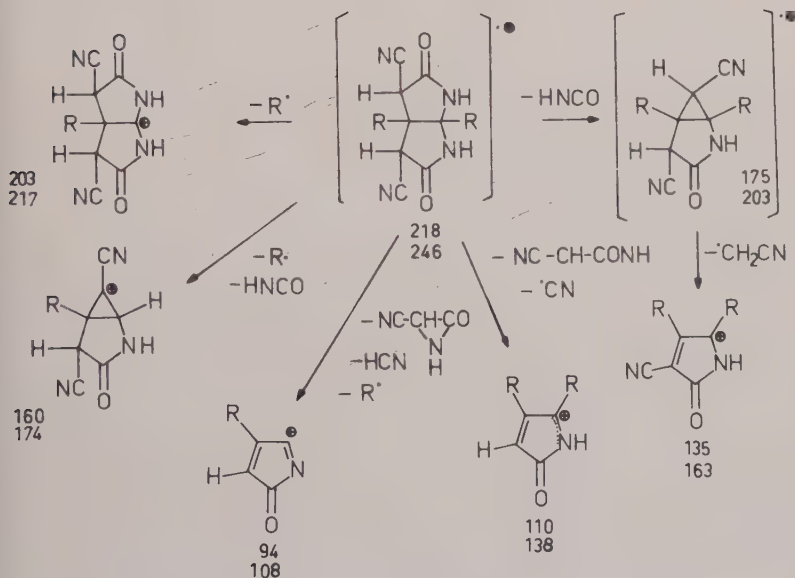


3A: R = CH₃

47: R = C₂H₅

Wesentlich differenzierter verläuft der Abbau der 2,8-Diazverbindungen 5A und 46. Bei beiden Verbindungen ist das Molekülion nur sehr klein. Erster Abbauschritt scheint entweder die Abspaltung eines Alkylrestes ($M^+ - 15$ bzw. $- 29$) oder der Verlust von HNCN ($M^+ - 43$) zu sein, denn man findet intensive Spitzen bei m/e 203 bzw. 217 und m/e 175 bzw. 203. Gemeinsamem Verlust beider Bruchstücke führt zu intensiven Spitzen bei m/e 160 bzw. 174, die allerdings in geringem Maß auch bei 3A und 47 auftreten. Ein weiterer bevorzugter Abbauweg von 5A und 46 ist jedoch zusätzlich zur Abspaltung von Isocyansäure der Verlust eines Cyanmethylenbruchstücks, der zu intensiven Spitzen bei m/e 135 bzw. 163 führt. Der bei den 2,6-Diazverbindungen bevorzugte Abbau über die Abspaltung eines Cyanacetamidrestes scheint bei den 2,8-Diazverbindungen nur von untergeordneter Bedeutung zu sein bzw. ohne Wasserstoffabspaltung aus dem verbleibenden Ring zu erfolgen, worauf zusätzlich entweder Abspaltung eines Cyanidradikals zu inten-

siven Signalen bei m/e 110 bzw. 138 führt oder die Abspaltung von Blausäure bei gleichzeitigem Verlust eines Alkylradikals die Spitzen bei m/e 94 bzw. 108 ergibt. Einen Überblick über den vermutlichen Abbau gibt das folgende Schema.



Als geeignet für die Zuordnung einer Verbindung zur 2,6- bzw. 2,8-Diazareihe bieten sich nach diesen Ergebnissen folgende Kriterien an:

2,6-Diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dione zeigen im Massenspektrum nur wenige intensive Ionen. Charakteristisches Bruchstück ist $M^+ - 83$, das nach Abspaltung eines Cyanacetamidrestes verbleibt.

2,8-Diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dione weisen mehrere intensive Signale auf, von denen M^+ - Alkyl, M^+ - HNCO und M^+ - Alkyl, - HNCO für die Identifizierung besonders geeignet erscheinen.

Überträgt man dies auf die Hydrolyse- und Iecarboxylierungsprodukte 4 und 10, so stellt man recht gute Übereinstimmung fest. Das Massenspektrum von 4 zeigt neben dem Molekülion nur zwei intensive Spitzen bei m/e 110 (Abspaltung eines Ringes) und m/e 57 (CH_2 -CONH $^+$). Im Massenspektrum von 10 findet man die erwarteten Bruchstücke bei m/e 153 (M^+ - CH_3), m/e 125 (M^+ - HNCO) und m/e 110 (M^+ - CH_3 , - HNCO). Beim Bislacton 11a erfolgt die Abspaltung einer Methylgruppe durch den Einfluß der benachbarten Sauerstoffatome erwartungsgemäß so leicht, daß kein Molekülion registriert wird. Allerdings ist auch die Spitze bei m/e 155 (M^+ - CH_3) wenig intensiv und der bevorzugte Abbau besteht im Verlust von CO_2 , woraus ein Signal bei m/e 12 resultiert.

Schwieriger gestaltet sich die Anwendung dieser Regeln bei den phenylmethylsubstituierten Verbindungen 50, 51 und 52. Das Massenspektrum des Diastereomerengemisches 50 steht zwar mit nur einem intensiven Signal bei m/e 197 (M^+ - 83) noch in guter Übereinstimmung mit den oben ausgeführten Überlegungen, aber schon bei dem 1-Methyl-5-phenylderivat 51A ist von den erwarteten charakteristischen Signalen nur noch das bei m/e 26 (M^+ - CH_3) vorhanden. Beim 1-Phenyl-5-methylderivat 52A schließlich fehlt die bei Abspaltung eines Phenylrestes zu erwartende Spitze bei m/e 203 fast ganz und auch das Signal bei m/e 237 (M^+ - HNCO) ist nur wenig ausgeprägt.

Die Massenspektren der Diphenyllderivate 48 und 49 schließlich haben sich so weitgehend aneinander angeglichen, daß sie zur Zuordnung zur 2,6- bzw. 2,8-Diaza-Reihe kaum noch geeignet sind. Im Spektrum von 49 findet man zwar noch das Signal bei m/e 265 (M^+ - Phenyl), das im Spektrum von 48 nicht auftritt, doch ist es wenig intensiv und das eigentlich nur bei 48 erwartete Signal bei m/e 259 (M^+ - 83) tritt bei beiden Verbindungen in hoher Intensität auf.

Offenbar führt die Phenylsubstitution zu einer weitgehenden Stabilisierung der "aminalähnlichen" Struktur in den 2,8-Diazaverbindungen. Da zudem Abspaltung von Phenylresten relativ ungünstig ist, werden die Massenspektren der phenylsubstituierten Verbindungen einander sehr ähnlich.

Zur Unterstützung der Strukturaufklärung scheinen sie jedoch noch immer geeignet, besonders wenn der Vergleich zwischen 2,6- und 2,8-Diazaverbindung möglich ist.

9. Zusammenfassung

Diacetyl (1) reagiert mit Malonitril (2) unter Piperidin-katalyse zu dem 3-Cyan-5-hydroxy-4,5-dimethyl-3-azacyclo-penten-2-on (23a) oder zu dem 3-Cyan-5-dicyanmethyl-4,5-dimethyl-3-azacyclopenten-2-on (17). 23a setzt sich mit wei-terem Malonitril zu dem schon von Matusch beschriebenen 4,8-Dicyan-1,5-dimethyl-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (3A) um, dessen Struktur durch Abbau zum 1,5-Dimethyl-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (4) gesichert werden konnte. 17 kann überschüssiges Diacetyl unter Bildung des 1,5-Dicyan-4-imino-2,6,9,11-tetramethyl-8-oxo-3,10-dioxa-7-azatetracyclo[4.2.1^{2,5}.1^{9,11}]undecans (18) addieren.

Als weiteres Produkt der Reaktion von 1 und 2 mit Piperidin wurde das 4-Amino-3,5-dicyan-6,7-dimethyl-7-piperidyl-aza-cyclohepta-3,5-dien-2-on (25) isoliert.

Bei der alkoholatkatalysierten Reaktion von Diacetyl und Malonitril bildet sich neben 17 das schon von Matusch iso-lierte und als Diastereomeres zu 3A mißdeutete 4,6-Dicyan-1,5-dimethyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (5A) dessen Struktur durch den über mehrere Zwischenstufen führen-den Abbau zur 3-Acetyl-3-methylpentandisäure (12a) eindeutig bewiesen werden konnte.

Die Umsetzung von 23a mit verschiedenen C-H-aciden Ver-bindungen führt zu unterschiedlich substituierten 2,8-Diaza-bzw. 2-Oxa-8-aza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dionen (8, 40, 41a, 41b). Homologe von 23a dienten als Ausgangssubstanzen

zur Darstellung von Homologen zu 3A und 5A, z.B. 47, 46, 48, 49, 51A. Die Umsetzung von 17 und seinen Homologen 26 und 28 mit 1,2-Diketonen führt zu verschiedenen substituierten Homologen zu 18, z.B. 30a, 31a, 32a.

Die Stereochemie der 2,6- bzw. 2,8-Diaza-cis-bicyclo[3.3.0]-octan-3,7-dione wird ausführlich diskutiert und weitgehend geklärt.

Die Umsetzung von Cyanacetamid mit 1,4-Diphenylbutan-2,3-dion führt zu dem 5-Benzal-4-benzyl-3-cyan-3-azacyclopenten-2-on (38a), dessen Homologe 38b und 38c aus den 5-Hydroxy-3-azacyclopenten-2-onen (23b und 23c) durch Wasserabspaltung zugänglich sind. Die Massenspektren von 3A, 5A und ihren Homologen werden diskutiert und auf ihre Brauchbarkeit als Hilfsmittel zur Strukturaufklärung untersucht.

Experimenteller Teil

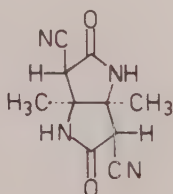
Allgemeine Bemerkungen

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Linström-Gerät ermittelt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Modell 257 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen und die Lage der charakteristischen Banden ist in cm^{-1} (Wellenzahl) angegeben. Die PMR-Spektren wurden mit den Geräten T 60 und A 60 A der Fa. Varian, die ^{13}C -Kernresonanzspektren mit dem Gerät XL-100 der gleichen Firma registriert. Die angegebenen ppm-Werte (TMS als innerer Standard) beziehen sich auf die δ -Skala. Als Abkürzungen werden verwendet: S = Singulett, D = Dublett, T = Triplett, Q = Quadruplett, b S = verbreitetes Singulett, M = Multiplett. Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden mit einem Atlas CH-4-Gerät bzw. mit dem System MAT 111 der Fa. Varian durchgeführt. Die Elementaranalysen wurden mit dem "185 Carbon - Hydrogen - Nitrogen - Analyser" der Fa. Hewlett-Packard am hiesigen Institut, zu einem geringen Teil auch von der Firma Beetz in Kronach ausgeführt.

4,8-Dicyan-1,5-dimethyl-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-
3,7-dion (3A)

Enantiomerengemisch aus 4R, 8R - Dicyan-

und 4S, 8S - Dicyan-



a) 8,6 g (0,1 Mol) Diacetyl und 15,2 g (0,2 Mol) Malonitril werden in 300 ml siedendem Dichlormethan 24 Stunden lang unter sofortigem Zusatz von 0,5 ml Piperidin, der nach 4 Stunden wiederholt wird, am Rückfluß gekocht. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Dichlormethan und Aceton gewaschen und mehrmals aus siedendem Wasser umkristallisiert.

Die Mutterlauge dient zur Gewinnung von 18 und 25.

Schmp.: ab 225° Zers.

Ausbeute: 7,0 g (32 % d.Th.)

Analyse: $C_{10}H_{10}N_4O_2$ (218,21)

Ber.: 55,05 % C 4,59 % H 25,69 % N

Gef.: 55,06 % C 4,43 % H 26,56 % N

IR-Spektrum (KBr): 3290; 3250 (NH); 2260 ($C\equiv N$);

1735 ($C=O$)

PMR-Spektrum (DMSO- d_6): 1,40 (S, 2 CH₃)
4,58 (S, 2 H)
9,07 (bS, 2 NH)

b) In einer Lösung von 1,32 g (0,02 Mol) Malonitril in 100 ml Dichlormethan werden 3,04 g (0,02 Mol) 23a suspendiert. Nach Zusatz von 8 Tropfen Piperidin wird 4 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Äthanol oder Aceton gewaschen und aus siedendem Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 3,5 g (80,3 % d.Th.)

c) In eine Lösung von 1 g (0,005 Mol) 17 in 50 ml absolutem Äthanol wird 20 Minuten lang trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet und anschließend noch eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende klebrig-amorphe Rückstand wird in wenig warmem Wasser aufgenommen, wobei ein Gemisch aus 17 und 3A auskristallisiert. Zur Gewinnung von 3A wird 17 mit Aceton ausgewaschen und der Rückstand aus siedendem Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 0,65 g (59,9 % d.Th.)

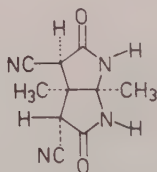
d) 2,1 g (0,075 Mol) 20 werden in 20 ml konzentrierter Ammoniaklösung 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Dabei geht nach ca. 5 Minuten alles in Lösung und nach weiteren 5 Minuten beginnt 3A auszufallen. Nach Einengen bis fast zur Trockne wird mit Wasser oder Äthanol aufgenommen und der Niederschlag unter gründlichem Waschen mit Äthanol auf einer Glassinternutsche gesammelt.

Ausbeute: 1,2 g (75 % d.Th.)

In allen Fällen zeigten sich im PMR-Spektrum Signale für Verunreinigungen, die durch Umkristallisieren nicht zu entfernen waren und auf diastereomere Formen zurückzuführen sind.

4,6-Dicyan-1,5-dimethyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0] octan-
3,7-dion (5A)

Enantiomerengemisch aus 4S, 6S - Dicyan-
und 4R, 6R - Dicyan-



a) In eine auf 0° abgekühlte Lösung von 2,3 g (0,1 Mol) Natrium in 250 ml absolutem Äthanol wird unter Eiskühlung die Lösung von 8,6 g (0,1 Mol) Diacetyl und 13,2 g (0,2 Mol) Malonitril in ca. 100 ml absolutem Äthanol unter Rühren im Verlauf einer Stunde zugetropft. Nach 4stündigem Rühren bei ca. 5° wird mit konzentrierter Salzsäure (ca. 12 ml) auf pH 1 angesäuert und eine Stunde stehengelassen. Der gebildete Niederschlag (Natriumchlorid und 5A) wird abgesaugt, mit kaltem Äthanol gewaschen und nach dem Trocknen 2mal aus siedendem Wasser umkristallisiert. Die Mutterlauge und die Waschflüssigkeit werden zur Gewinnung von 17 aufgearbeitet.

Farblose Kristalle.

Schmp.: ab 223° Zers.

Ausbeute: bis 6,5 g (30 % d.Th.)

Analyse: $C_{10}H_{10}N_4O_2$ (218,21)

Ber.: 55,04 % C 4,62 % H 25,68 % N

Gef.: 54,99 % C 4,71 % H 26,13 % N

IR-Spektrum (KBr): 3315 (N-H); 2980; 2905 (C-H);
2255 (C≡N); 1750; 1705 (C=O);
1392; 1195; 1150; 727; 710.

PMR-Spektrum (DMSO-d₆): 1,36 (s, CH₃); 1,40 (s, CH₃);
4,51 (s, CH); 4,82 (s, CH);
9,20 (bs, NH); 9,34 (bs, NH).

b) Darstellung aus 23a:

In eine auf 0° abgekühlte Lösung von 0,46 g (0,02 Mol) Natrium in 50 ml absolutem Äthanol wird die Lösung von 3,04 g (0,02 Mol) 23a und 1,32 g (0,02 Mol) Malonitril in 50 ml absolutem Äthanol eingetropft und 3 Stunden bei 0 - 5° gerührt. Aufarbeitung wie oben.

Ausbeute: bis 3,5 g (80 % d.Th.)

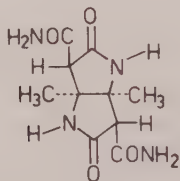
c) Darstellung aus 3A:

1,0 g 3A werden in 20 ml Methanol suspendiert und durch tropfenweisen Zusatz von methanolischer Kalilauge gelöst. Die Lösung wird im Wasserbad 8 Minuten lang zum Sieden erhitzt und noch warm durch Zusatz von Salzsäure auf pH 1 gebracht. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Niederschlag (KCl und 5A) aus siedendem Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: bis 0,8 g (80 % d.Th.)

4,8-Dicarbamoyl-1,5-dimethyl-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]-
octan-3,7-dion (6)

Enantiomeregemisch aus 4R, 8R - Dicarbamoyl-
und 4S, 8S - Dicarbamoyl-



4,4 g (0,02 Mol) 3A werden in 20 ml 2 N - Natronlauge gelöst, mit 20 ml Äthanol verdünnt und in die Lösung unter Rühren 4 ml 30proz. Wasserstoffperoxidlösung innerhalb von 5 Minuten eingetropft und 30 Minuten lang erhitzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol/Wasser (1:1) umkristallisiert. Das ausgefallene Produkt enthält 1 Mol Kristallwasser, das beim Trocknen bei 120° im Vakuum entweicht. Die Versuche verlaufen mit stark schwankenden Ausbeuten zwischen 0 und 25 %.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 255° Zers.

Analyse (getr. Subst.): C₁₀H₁₀N₄O₄ (254,25)

Ber.: 47,23 % C 5,55 % H 22,04 % N

Gef.: 47,15 % C 5,50 % H 21,88 % N

IR-Spektrum: 3440; 3290 (NH); 1705; 1675 (C=O);

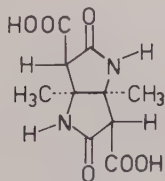
1580 (δ-NH₂)

PMR-Spektrum (DMSO-d₆): 1,40 (s, 2 CH₃)
 3,53 (s, 2 H)
 7,45 (bs, 2 NH)
 7,65 (bs, 2 NH)
 7,70 (bs, 2 NH)

4,8-Dicarboxy-1,5-dimethyl-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]-
octan-3,7-dion (7)

Vermutlich wie 3A, d.h.

Enantiomerengemisch aus 4S, 8S - Dicarboxy-
 und 4R, 8R - Dicarboxy-



a) 4,4 g (0,02 Mol) 3A werden in 150 ml konzentrierter Salzsäure zum Sieden erhitzt und nach vollständigem Lösen noch 75 Minuten am Rückfluß gekocht. Der nach Stehenlassen über Nacht ausgefallene kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Farblose Kristalle.

Schmp.: Decarboxylierung bei 140°

Ausbeute: 3,5 g (68,6 % d.Th.)

Analyse: $C_{10}H_{12}N_2O_6$ (256,22)

Ber.: 46,88 % C 4,72 % H 10,93 % N

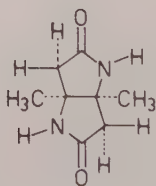
Gef.: 46,73 % C 4,95 % H 11,14 % N

b) Darstellung aus 6:

1,25 g (0,005 Mol) 6 werden in 50 ml 20 % Salzsäure zum Sieden erhitzt und 20 Minuten am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen fällt 7 kristallin aus. Durch Einengen der Mutterlauge kann die Ausbeute verbessert werden.

Ausbeute: 0,7 g (57 % d.Th.)

1,5-Dimethyl-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0] octan-3,7-dion (4)



0,65 g (0,0025 Mol) 7 werden in 1 ml DMSO 10 Minuten lang auf 150° erhitzt. Nach Abkühlen und Stehenlassen über Nacht kristallisiert 4 in glänzenden Nadeln aus, die nach Waschen mit Äthanol genügend rein für Analysenzwecke sind. Bei trockenem Erhitzen von 7 fällt in quantitativer Ausbeute ein wenig reines Produkt an.

Schmp.: > 300°

Ausbeute: 0,25 g (59,5 % d.Th.)

Analyse: $C_8H_{12}N_2O_2$ (168,2)

Ber.: 57,12 % C 7,19 % H 16,65 % N

Gef.: 56,92 % C 6,97 % H 16,33 % N

IR-Spektrum (KBr): 2180; 2090 (NH); 1720; 1680 (C=O).

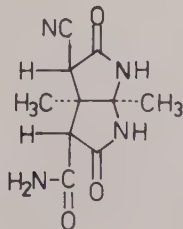
PMR-Spektrum (DMSO- d_6): 1,21 (s, 2 CH_3)

2,28 (AB-System, 2 CH_2)

7,86 (bs, 2 NH)

4-Carbamoyl-6-cyan-1,5-dimethyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]-
octan-3,7-dion (8)

Keine eindeutige Angabe der Konfiguration möglich.



a) 3,04 g (0,02 Mol) 23a werden in 30 ml absolutem Äthanol gelöst und in eine auf 0° abgekühlte Lösung von 0,46 g (0,02 Mol) Natrium in 40 ml absolutem Äthanol, in der 1,7 g (0,02 Mol) Cyanacetamid gelöst wurden, unter Eiskühlung eingetropft. Nach 2stündigem Rühren bei 0° wird mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 angesäuert und nach weiterem 15minütigem Rühren der entstandene Niederschlag abgesaugt und aus siedendem Wasser umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 258° Zers.

Ausbeute: 4,1 g (86,3 % d.Th.)

Analyse: $C_{10}H_{12}N_4O_3$ (236,23)

Ber.: 50,84 % C 5,12 % H 23,71 % N

Gef.: 51,01 % C 4,93 % H 24,22 % N

IR-Spektrum (KBr): 3440 (NH); 3230 (NH); 2995, 2950,
2895 (C-H); 2260 (C≡N); 1755, 1715,
1680 (C=O); 1595 (NH₂ - Def.); 1415;
1395; 1385; 1165.

PMR-Spektrum (DMSO-d₆): 1,34 (s, 2 CH₃)
3,47 (s, 1 H)
4,38 (s, 1 H)
7,40 (bS, Amid-NH)
7,65 (bS
8,79 (bS, Lactam-NH)
9,17 (bS, Lactam-NH)

b) 4,4 g (0,02 Mol 5A werden in 180 ml konz. HCl zum Sieden erhitzt und weitere 50 Minuten am Rückfluß gekocht. Fraktionierte Kristallisation des beim Einengen der Reaktionslösung auf ca. 40 ml entstehenden Niederschlags aus Wasser und Äthanol/Wasser-Gemischen liefert neben einem nicht identifizierten Produkt das Monoamid 8.

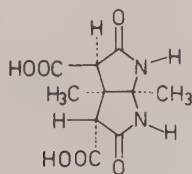
Ausbeute: bis 1,2 g (25,5 % d.Th.)

4,6-Dicarboxy-1,5-dimethyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]-
octan-3,7-dion (9)

Vermutlich wie 5A, d.h.

Enantiomerengemisch aus 4S, 6S - Dicarboxy-

und 4R, 6R - Dicarboxy-



2,18 g (0,01 Mol) 5A werden in 100 ml konzentrierter Salzsäure 80 Minuten lang am Rückfluß gekocht. Der beim Einengen verbleibende klebrige Rückstand wird in ca. 50 ml Äthanol aufgenommen, vom ungelösten Ammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat erneut zur Trockne eingeengt.

Farblose Kristalle.

Schmp.: ab 140° Zers. (Decarboxylierung)

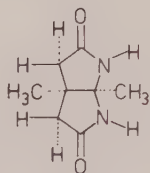
Ausbeute: stark schwankend (von 0 - 30 % d.Th.)

Analyse: C₁₀H₂₂N₂O₆ (256,22)

Ber.: 46,87 % C 4,72 % H 10,93 % N

Gef.: 46,63 % C 5,27 % H 10,72 % N

1,5-Dimethyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (10a)



a) 1,3 g (0,005 Mol) 9 werden in wenig DMSO gelöst und 20 Minuten lang auf 150° erhitzt. Nach Abdunsten des Lösungsmittels kristallisiert 10a aus und ist nach vorsichtigem Waschen mit Aceton analysenrein.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 293 - 295° Zers.

Ausbeute: 0,8 g (94 % d.Th.)

Analyse: C₈H₁₂N₂O₂ (168,20)

Ber.: 57,12 % C 7,19 % H 16,65 % N

Gef.: 57,30 % C 7,22 % H 16,77 % N

IR-Spektrum (KBr): 3150; 3065 (N-H); 1685; 1395;
1390; 1175; 1158.

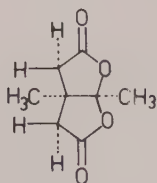
PMR-Spektrum (DMSO-d₆): 1,10 (s, CH₃);
1,34 (s, CH₃);
2,25 (AB-System, 2 CH₂);
8,33 (bs, 2 NH).

b) 1,7 g (0,01 Mol) 11a werden in 12 ml Methanol suspendiert und durch Einleiten von Ammoniak in Lösung gebracht. Die Lösung wird unter Nachspülen mit 3 ml mit Ammoniak gesättigtem

Methanol in einen 25 ml-Autoklaven überführt, unter mehrfachem Schütteln wird eine halbe Stunde lang Ammoniak aufgepreßt (ca. 9 atü) und 5 Stunden lang auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen und Entspannen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Durch Einengen von Waschflüssigkeit und Mutterlauge kann die Ausbeute erhöht werden.

Ausbeute: 1,6 g (94,1 % d.Th.)

1,5-Dimethyl-2,8-dioxa-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (11a)



a) In 240 ml siedende Bromwasserstoffsäure (ca. 48proz.) werden 4,4 g (0,02 Mol) 5A auf einmal eingetragen und 45 Minuten am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird bis zur Trockne eingengt, der Rückstand in 100 ml heißem Aceton aufgenommen und die klar filtrierte Lösung zur Trockne eingengt. Der klebrige Rückstand wird mit ca. 30 ml heißem Wasser versetzt und der Kristallisation überlassen. Weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus siedendem Wasser.

Farblose bis schwach gelbliche glänzende Blättchen oder Nadeln.

Schmp.: 145 - 147°

Ausbeute: 2,1 g (61,8 % d.Th.)

Analyse: $C_8H_{10}O_4$ (170,17)

Ber.: 56,46 % C 5,92 % H

Gef.: 56,43 % C 6,12 % H

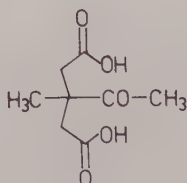
IR-Spektrum (KBr): 2995; 2960; 2940 (C-H); 1795 (C=O);
1785 (C=O); 1396; 1285; 1080; 940.

PMR-Spektrum ($CDCl_3$): 1,37 (s, CH_3);
1,67 (s, CH_3);
2,67 (AB-System, 2 CH_2).

b) 0,9 g (0,005 Mol) 12a werden in 20 ml halbkonzentrierter Salzsäure kurz aufgeköcht. Beim Abkühlen kristallisiert 11a aus.

Ausbeute: beim Einengen der Mutterlauge quantitativ.

3-Acetyl-3-methylpentandisäure (12a)



3,4 g (0,02 Mol) 11a werden in einer Lösung von 2,4 g (0,044 Mol) Kaliumhydroxid in 60 ml Wasser am Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen vorsichtig mit verdünnter Salzsäure auf pH 4 angesäuert. Die Lösung wird 4mal mit je 100 ml

Äthylacetat ausgeschüttelt, die getrockneten Äthylacetataus-
 ge werden zur Trockne eingengt und der Rückstand 2mal aus-
 ledendem Nitromethan umkristallisiert.

farblose Kristalle.

Schmp.: 96 - 97°

Ernte: 2,9 g (76,3 % d.Th.)

Anal.: $C_8H_{12}O_5$ (188,18)

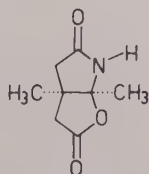
Er.: 51,06 % C 6,42 % H

Er.: 50,86 % C 6,53 % H

IR-Spektrum (KBr): 3340; 3500 - 2550 (COOH); 1735 (Säure-C=O);
 1695 (Keton-C=O); 1250; 1205; 1145.

MR-Spektrum (CD_3NO_2): 1,33 (s, CH_3)
 2,03 (s, CH_3)
 2,77 (bs, 2 CH_2)
 8,55 (bs, 2 COOH)

5,5-Dimethyl-2-oxa-8-aza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (13a)



0,55 g (0,003 Mol) 11a werden in 15 ml konzentrierter
 flüßiger Ammoniaklösung suspendiert und unter gelegentlichem
 Umschwenken bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach etwa

4 Stunden ist eine klare Lösung entstanden, die nach 24 Stunden eingeengt wird. Dabei verbleibt ein klebriger Rückstand, der nach mehrtägigem Stehen an der Luft und Anreiben mit Methanol schließlich kristallin erstarrt.

Elfenbeinfarbene Kristalle.

Schmp.: 192 - 195°

Ausbeute: 0,3 g (53,6 % d.Th.)

Analyse: $C_8H_{11}N O_3$ (169,18)

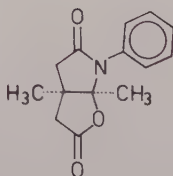
Ber.: 56,80 % C 6,55 % H 8,28 % N

Gef.: 56,71 % C 6,68 % H 8,29 % N

IR-Spektrum (KBr): 3200; 3105 (N-H); 1780 (Lacton-C=O);
1700 (Lactam-C=O); 1390; 1365; 1115;
1065; 920.

PMR-Spektrum ($CDCl_3$): 1,33 (s, CH_3)
1,60 (s, CH_3)
2,50 (AB-System, CH_2)
2,69 (AB-System, CH_2)
7,90 (bs, NH)

1,5-Dimethyl-8-phenyl-2-oxa-8-aza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (14a)



1,7 g (0,01 Mol) 11a werden mit 0,93 g (0,01 Mol) Anilin im offenen Kölbchen 20 Minuten lang im Ölbad auf 110° erhitzt. Der Rückstand wird in wenig heißem Methanol gelöst, bis zur beginnenden Trübung mit warmem Wasser versetzt und der Kristallisation überlassen.

Elfenbeinfarbene Kristalle.

Schmp.: 199°

Ausbeute: 2,1 g (84 % d.Th.)

Analyse: $C_{14}H_{15}N O_3$ (245,28)

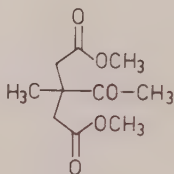
Ber.: 68,56 % C 6,16 % H 5,71 % N

Gef.: 68,23 % C 6,07 % H 5,60 % N

IR-Spektrum (KBr): 3060; 3040 (arom. CH); 2980,
2930 (aliph. CH); 1780 (Lacton-C=O);
1705 (Lactam-C=O); 1597; 1503; 1392;
1385; 1373; 1205; 1060; 1050; 910;
765; 700.

PMR-Spektrum ($CDCl_3$): 1,37 (s, CH_3)
1,43 (s, CH_3)
2,63 (angedeutetes AB-System, CH_2)
2,73 (angedeutetes AB-System, CH_2)
7,34 (s, arom. CH).

3-Acetyl-3-methylpentandisäuredimethylester (15a)



2,55 g (0,015 Mol) 11a werden in 50 ml wasserfreiem Methanol gelöst und die Lösung mit trockenem HCl-Gas gesättigt. Nach 2stündigem Stehenlassen wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und der Rückstand im Vakuum destilliert. Der Destillationsrückstand besteht aus fast reiner, nicht umgesetzter Ausgangssubstanz.

Farblose Flüssigkeit.

Kp_{0,5}: 125 - 128°

Ausbeute: 1,1 g (36,7 % d.Th.)

Analyse: C₁₀H₁₆O₅ (216,24)

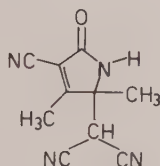
Ber.: 55,55 % C 7,45 % H

Gef.: 55,37 % C 7,47 % H

IR-Spektrum (Film): 2970; 2955 (C-H); 1745 (Ester-C=O);
1715 (Keton-C=O)

PMR-Spektrum (CCl₄): 1,17 (s, CH₃)
2,13 (s, CH₃)
2,60 (AB-System, 2 CH₂)
3,57 (s, 2 O-CH₃)

3-Cyan-5-dicyanmethyl- 4,5-dimethyl-3-aza-cyclopenten-2-on (17)



a) 8,6 g (0,1 Mol) Diacetyl und 13,2 g (0,02 Mol) Malonitril werden in 300 ml Benzol mit 0,75 g (0,01 Mol) β -Alanin und 0,5 ml Eisessig so lange am Wasserabscheider gekocht, bis ca. 1,8 ml Wasser ausgetreten sind. Das Benzol wird abgezogen und der blaugrüne, amorph-klebrige Rückstand mehrfach aus siedendem Aceton, Methanol oder Äthanol umkristallisiert. Abschließende Umkristallisation aus Wasser ist möglich. Farblose bis schwach gelbliche Kristalle.

Schmp.: ab 170° Zers.

Ausbeute: bis zu 11 g (55 % d.Th.)

Analyse: $C_{10}H_8N_4O$ (200,20)

Ber.: 59,99 % C 4,02 % H 27,98 % N

Gef.: 60,13 % C 4,20 % H 28,17 % N

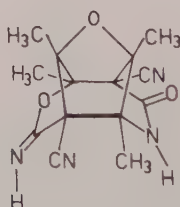
IR-Spektrum (KBr): 3330 (N-H); 2870 (C-H); 2255 (C $\equiv$ N, nicht konj.); 2220 (C $\equiv$ N, konj.); 1730 (C=O); 1645 (C=C).

PMR-Spektrum (Aceton- d_6): 1,85 (s, CH_3)
2,45 (s, CH_3)
5,22 (s, C-H)
8,50 (bS, N-H)

b) 8,6 g (0,1 Mol) Diacetyl und 13,2 g (0,02 Mol) Malonitril werden in 300 ml Methylenchlorid zum Sieden erhitzt. Dann werden 0,5 ml einer Lösung von 0,5 ml Piperidin und 5 ml Methylenchlorid (ca. 0,05 g Piperidin) zugesetzt und 4 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Dabei werden ca. 1,8 ml Wasser abgeschieden, 16 fällt aus und kann abgefiltert und wie unter a) umkristallisiert werden.

Ausbeute: bis 9 g (45 % d.Th.)

1,5-Dicyan-4-imino-2,6,9,11-tetramethyl-8-oxo-3,10-dioxo-
7-aza-tetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}] undecan (18)



a) Die bei der Darstellung von 3A nach Variante a) gewonnene Mutterlauge wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der zurückbleibende braunschwarze, klebrig-teerige Rückstand wird in möglichst wenig heißem Äthanol gelöst und kaltgestellt. Ausgefallenes 18 wird abgesaugt und aus siedendem Methanol umkristallisiert. Weiteres Einengen der Mutterlauge kann die Ausbeute erhöhen. Wenn sehr viel Piperidin verwendet wird, kann bei der beschriebenen Aufarbeitung 18 im Gemisch mit 25

anfallen. Trennung kann durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol, Aceton und Methylenchlorid erfolgen.

Farblose Kristalle.

Schmp.: ab 220° Zers.

Ausbeute: bis zu 5,6 g (39,5 % d.Th.)

Analyse: $C_{14}H_{14}N_4O_3$ (286,29)

Ber.: 58,74 % C 4,93 % H 19,57 % N 16,76 % O

Gef.: 58,95 % C 5,12 % H 19,53 % N 17,53 % O

IR-Spektrum (KBr): 3255 (scharf, NH); 3300 - 3150 (breit, NH);
2255 (C≡N); 1755 (C=O); 1705 (C=N).

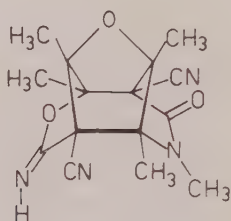
PMR-Spektrum (DMSO- d_6): Aceton- d_6 /DMSO- d_6 :

1,46 (S, 3 H)	} 4 CH ₃	1,53
1,56 (S, 6 H)		1,61
1,60 (S, 3 H)		1,63
9,10 (bS, 1 NH)		8,70
9,60 (bS, 1 NH)		9,35

b) 2,0 g (0,01 Mol) 17 werden in einer Lösung von 0,86 g (0,01 Mol) Diacetyl in 50 ml Methylenchlorid suspendiert und nach Zusatz von 2 Tropfen Piperidin 30 Minuten am Rückfluß gekocht. Das ausgefallene 18 ist nach dem Waschen mit Methylenchlorid und wenig Äthanol praktisch analysenrein. Die Ausbeute kann durch Einengen der Mutterlauge erhöht werden.

Ausbeute: 2,6 g (90,9 % d.Th.)

1,5-Dicyan-4-imino-2,6,7,9,11-pentamethyl-8-oxo-3,10-dioxo-
7-aza-tetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}]undecan (19)



In eine Suspension von 1,4 g (0,005 Mol) 18 in 150 ml Methylenchlorid wird eine ätherische Lösung von 2,0 g Diazo-methan (5facher Überschuß) eingetropft und unter gelegentlichem Umschwenken 2 Tage bei 5° stehengelassen. Beim Einengen der Lösung fällt 19 kristallin aus.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 248° Zers.

Ausbeute: 0,8 g (53,0 % d.Th.)

Analyse: C₁₅H₁₆N₄O₃ (300,32)

Ber.: 59,99 % C 5,37 % H 18,66 % N

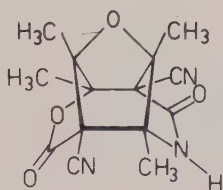
Gef.: 59,57 % C 5,47 % H 18,46 % N

IR-Spektrum (KBr): 3240 (NH); 2250 (C≡N); 1730 (C=O).

PMR-Spektrum (CDCl₃):

1,60 (s,	} 12 H)
1,63 (s,	
1,66 (s,	
2,90 (s, N-CH ₃)	
7,30 (s, N-H)	

,5-Dicyan-2,6,9,11-tetramethyl-4,8-dioxo-3,10-dioxa-7-
za-tetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}]undecan (20)



2,86 g (0,01 Mol) 18 werden in einer Mischung aus 50 ml Methanol und 2 ml konzentrierter Salzsäure und 5 ml Wasser 15 Minuten lang am Rückfluß gekocht. Beim Einengen der Lösung auf ca. 20 ml fällt 20 analysenrein aus.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 255 - 257° Zers.

Ausbeute: 2,5 g (87,6 % d.Th.)

Analyse: C₁₄H₁₃N₃O₄ (287,00)

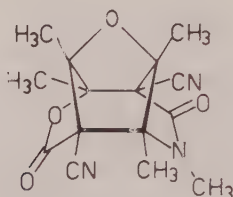
Ber.: 58,53 % C 4,57 % H 14,62 % N

Gef.: 57,92 % C 4,63 % H 14,91 % N

IR-Spektrum (KBr): 3380 (NH); 2255 (C≡N); 1800 (Lacton-C=O);
1760 (Lactam-C=O).

PMR-Spektrum (Aceton-d₆): 1,66 (s, CH₃)
1,70 (s, CH₃)
1,73 (s, CH₃)
1,77 (s, CH₃)
8,62 (bs, NH)

1,5-Dicyan-2,6,7,9,11-pentamethyl-4,8-dioxo-3,10-dioxo-7-aza-tetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}]undecan (21)



0,6 g (0,002 Mol) 19 werden in einem Gemisch aus 30 ml Methanol, 2 ml konzentrierter Salzsäure und 5 ml Wasser 30 Minuten am Rückfluß gekocht. Beim Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer fällt 21 analysenrein an.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 257 - 258°

Ausbeute: 0,55 g (91,3 % d.Th.)

Analyse: C₁₅H₁₅N₃O₄ (301,29)

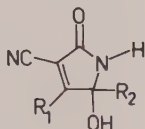
Ber.: 59,79 % C 5,02 % H 13,95 % N

Gef.: 59,94 % C 5,12 % H 14,18 % N

IR-Spektrum (KBr): 2255 (C≡N); 1805 (Lacton-C=O);
1735 (Lactam-C=O).

PMR-Spektrum (DMSO-d₆): 1,60 (s, CH₃)
1,63 (s, CH₃)
1,66 (s, CH₃)
1,70 (s, CH₃)
2,80 (s, N-CH₃)

3-Cyan-5-hydroxy-3-azacyclopenten-2-one (23a-f)



Allgemeine Vorschrift:

In der Lösung des Diketons in 400 ml Methylenchlorid wird eine äquimolare Menge Cyanacetamid suspendiert und das Gemisch nach Zusatz von 0,2 - 0,5 ml Piperidin am Wasserabscheider gekocht, bis die berechnete Menge Wasser ausgetreten ist. Die Reaktionsprodukte fallen zum Teil schon während der Reaktion aus, andernfalls können sie durch Einengen der Reaktionslösung gewonnen werden. In einigen Fällen konnten je nach dem zur Umkristallisation verwendeten Lösungsmittel unterschiedliche Infrarot-Spektren beobachtet werden. Es handelt sich in allen Fällen um Enantiomerengemische aus 5R-.. und 5S-....

3-Cyan-5-hydroxy-4,5-dimethyl-3-azacyclopenten-2-on (23a)



Eingesetzte Mengen: 17,2 g (0,2 Mol) Diacetyl, 16,8 g (0,2 Mol) Cyanacetamid. Der gebildete Niederschlag aus farblosen, feinen Nadeln wird nach dem Abkühlen abgesaugt und mit

kaltem Methylenchlorid gewaschen. Zu Analysenzwecken wird aus Acetonitril, Aceton oder Nitromethan umkristallisiert. Feine Nadeln oder rhombische Kristalle

Schmp.: 145° Zers.

Ausbeute: 28,1 g (92,4 % d.Th.)

Analyse: $C_7H_8N_2O_2$ (152,15)

Ber.: 55,25 % C 5,29 % H 18,41 % N

Gef.: 55,59 % C 5,29 % H 18,56 % N

IR-Spektrum (KBr, umkrist. aus Nitromethan): 3390 (OH);

3230 (NH); 2230 ($C\equiv N$); 1730 ($C=O$); 1675 ($C=C$)

PMR-Spektrum (Aceton- d_6): 1,57 (s, CH_3)

2,25 (s, CH_3)

5,26 (s, OH)

7,94 (bs, NH)

4,5-Diäthyl-3-cyan-5-hydroxy-3-azacyclopenten-2-on (23b)



Eingesetzte Mengen: 11,4 g (0,1 Mol) stark verunreinigtes Hexan-3,4-dion, 8,4 g (0,1 Mol) Cyanacetamid, umkristallisiert aus Methylenchlorid.

Farblose, seidig glänzende Nadeln.

Schmp.: 139 - 144° Zers.

Ausbeute: 7,5 g (41,6 % d.Th.)

Analyse: $C_9H_{12}N_2O_2$ (180,21)

Ber.: 59,99 % C 6,71 % H 15,55 % N

Gef.: 60,15 % C 6,74 % H 15,99 % N

IR-Spektrum (KBr): 3380 (OH); 3270 (NH); 2990, 2950 (C-H);
2230 (C≡N); 1725 (C=O); 1670 (C=C).

PMR-Spektrum (Aceton-d₆): 0,84 (T, CH₃)

1,39 (T, CH₃)

1,93 (Q, CH₂)

2,63 (Q, CH₂)

5,30 (bS, OH)

7,92 (bS, NH)

3-Cyan-5-hydroxy-4,5-diisopropyl-3-azacyclopenten-2-on (23c)



Eingesetzte Mengen: 14,0 g (0,1 Mol) 2,5-Dimethylhexan-3,4-dion, 8,4 g (0,1 Mol) Cyanacetamid. 23c fällt erst beim Einengen des Ansatzes aus. Umkristallisation aus Chloroform.

Feine farblose Nadeln.

Schmp.: 173 - 175° Zers.

Ausbeute: 6,3 g (30,6 % d.Th.)

Analyse: C₁₁H₁₆N₂O₂ (208,26)

Ber.: 63,44 % C 7,74 % H 13,45 % N

Gef.: 63,26 % C 7,94 % H 13,66 % N

IR-Spektrum (KBr): 3350 (OH); 3310 (NH); 2970, 2940, 2900
2880 (C-H); 2235 (C≡N); 1715 (C=O);
1645 (C=C).

PMR-Spektrum (CDCl₃): 0,74 (D, 3 H) (Aceton-d₆/CDCl₃): 0,7
1,12 (D, 3 H) 1,1
1,40 (D, 6 H) 1,3
1,9 — 3,1 (M, 2 H) 1,9-3,1
3,90 (S, 1 H) 5,1
7,00 (bS, N-H) 7,8

3-Cyan-5-hydroxy-5-methyl-4-phenyl-3-azacyclopenten-2-on (23d)



Eingesetzte Mengen: 14,8 g (0,1 Mol) 1-Phenylpropan-1,2-dion, 8,4 g (0,1 Mol) Cyanacetamid. 23d fällt beim Einengen der Reaktionslösung aus. Die Mutterlauge wird zur Gewinnung von (23e) verwendet.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 180 - 182° Zers.

Ausbeute: 12,6 g (58,9 % d.Th.)

Analyse: C₁₂H₁₀N₂O₂ (214,23)

Ber.: 67,28 % C 4,70 % H 13,07 % N

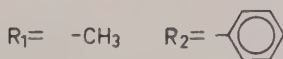
Gef.: 67,44 % C 4,57 % H 12,93 % N

IR-Spektrum (KBr): 3370 (OH); 3200 (NH); 2215 (C≡N);
1720 (C=O); 1667 (C=C); 1590 (arom. C=C)

PMR-Spektrum (Aceton-d₆): 1,67 (S, CH₃)
5,90 (bS, OH)
7,4 - 8,4 (M u. bS, 5 Phenyl H, 1 NH)

PMR-Spektrum (DMSO-d₆): 1,50 (S, CH₃)
6,80 (bS, OH)
7,5 - 7,8 (M, 3 H)
7,9 - 8,2 (M, 2 H)
9,17 (bS, NH)

3-Cyan-5-hydroxy-4-methyl-5-phenyl-3-azacyclopenten-2-on (23e)



Die Mutterlauge der Gewinnung von 23d wird bis zu einem zähen Sirup eingeengt. Fraktionierte Kristallisation liefert in Chloroform schwer lösliches 23d, das Filtrat liefert bei erneutem Einengen zur Trockne und fraktionierter Kristallisation aus Chloroform und Äther 23e. Durch vorherige Filtration über neutrales Aluminiumoxid mit Äther können schmierige Begleitstoffe, die die Kristallisation verhindern, abgetrennt werden.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 170 - 172°

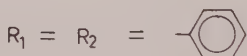
Ausbeute: 5,8 g (27,1 % d.Th.)

Analyse: C₁₂H₁₀N₂O₂ (214,23)

Ber.: 67,28 % C 4,70 % H 13,07 % N
 Gef.: 67,37 % C 5,00 % H 13,06 % N
 IR-Spektrum (KBr): 3370 (OH); 3350 (NH); 2235 (C≡N);
 1725 (C=O); 1675 (C=C).

PMR-Spektrum (DMSO-d₆): 1,90 (s, 3 H)
 7,02 (s, 1 H)
 7,37 (s, 5 H)
 9,35 (bs, 1 H)

3-Cyan-5-hydroxy-4,5-diphenyl-3-azacyclopenten-2-on (23f)



Analog 23a aus 10,5 g (0,05 Mol) Benzil und 4,2 g (0,05 Mol) Cyanacetamid. Reaktionszeit: 60 Stunden.

Umkristallisiert aus Methylenchlorid oder Nitromethan.

Elfenbeinfarbene Nadelchen.

Schmp.: 179°

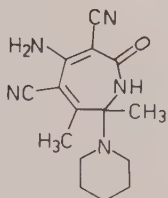
Ausbeute: 11,2 g (81,2 % d.Th.)

Analyse: C₁₇H₁₂N₂O₂ (276,30)

Ber.: 73,90 % C 4,38 % H 10,14 % N
 Gef.: 73,90 % C 4,39 % H 9,98 % N
 IR-Spektrum (KBr): 3450 - 3150 (OH, NH); 2220 (C≡N);
 1715 (C=O).

PMR-Spektrum (Aceton-d₆): 6,47 (bs, OH) (DMSO-d₆): 7,5
 7,2 - 8,0 (M, 10 H) 7,2 - 8,0
 8,40 (bs, NH) 9,5

4-Amino-3,5-dicyan-6,7-dimethyl-7-piperidyl-azacyclohepta-
,5-dien-2-on (25)



8,6 g (0,1 Mol) Diacetyl und 13,2 g (0,2 Mol) Malonitril werden in 300 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zusatz von 1 ml Piperidin am Wasserabscheider gekocht. Im Verlauf von 2 Tagen werden portionsweise weitere 4 - 5 ml Piperidin zugesetzt. Nach 4 Tagen wird die Reaktion abgebrochen, die ausgefallene Festsubstanz 3A abfiltriert und mit ca. 80 ml Äthanol gewaschen. Die Mutterlauge wird bis zu einem teerig-klebrigen Rückstand eingeengt, in der erwärmten Waschflüssigkeit aufgenommen und bei 0° der Kristallisation überlassen. Fällt dabei ein Gemisch aus 18 und 25 an, so kann 25 durch fraktionierte Kristallisation aus Methylenchlorid und Methanol rein gewonnen werden. Falls 25 nicht ausfällt, wird die äthanolische Mutterlauge über eine Säule aus neutralem Al_2O_3 gegeben und die bei Nachwaschen mit Äthanol zuerst anfallende gelbe Fraktion am Umlaufverdampfer eingeengt. Umkristallisation aus Methanol.

Zitronengelbe Nadeln.

Schmp.: 145° Zers.

Ausbeute: bis 2,5 g (8,8 % d.Th., bezogen auf Diacetyl)

Analyse: $C_{15}H_{19}N_5O$ (285,35)

Ber.: 63,13 % C 6,71 % H 24,54 % N

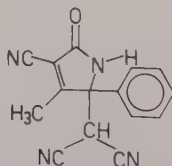
Gef.: 63,27 % C 6,90 % H 25,00 % N

IR-Spektrum (KBr): 3440, 3400, 3355, 3305, 3255,
3235 (N-H); 2225 (C≡N), 2185 (C≡N),
1670 (C=O), 1625 (NH₂); 1585 (C=C),
1538, 1275, 1023, 982.

PMR-Spektrum (DMSO-d₆): 1,29 (s, CH₃)
1,47 (m, 6 H)
1,96 (s, CH₃)
3,25 (m, 4 H)
6,61 (bs, 1 N-H)
6,80 (bs, 2 N-H)

3-Cyan-5-dicyanmethyl-4-methyl-5-phenyl-3-azacyclopenten-
2-on (26)

Enantiomerengemisch aus 5R-... und 5S-....



16,5 g (0,11 Mol) 1-Phenyl-1,2-propandion und 14,5 g
(0,22 Mol) Malonitril werden in 250 ml Methylenchlorid zum

Sieden erhitzt, mit 1,5 ml Piperidin versetzt und 5 Stunden lang am Wasserabscheider gekocht. Der dabei entstandene weiße, feinkristalline Niederschlag wird abgesaugt, 3mal mit Methylenchlorid gewaschen und getrocknet.

Schmp.: 217° Zers.

Ausbeute: 7,3 g (25,3 % d.Th.)

Analyse: $C_{15}H_{10}N_4O$ (262,27)

Ber.: 68,69 % C 3,84 % H 21,36 % N

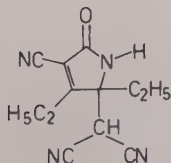
Gef.: 68,46 % C 3,83 % H 21,58 % N

IR-Spektrum (KBr): 3320 (NH); 3070 (arom. CH); 2920 (CH);
2240 (C≡N, konj.); 1725 (C=O); 1645 (C=C).

PMR-Spektrum (DMSO- d_6): 2,14 (s, CH_3)
6,65 (s, CH)
7,59 (s, 5 H)
10,47 (bs, NH)

4,5-Diäthyl-3-cyan-5-dicyanmethyl-3-azacyclopenten-2-on (28)

Enantiomerengemisch aus 5R-... und 5S-....



Darstellung analog 26 aus 11,4 g (0,1 Mol) Hexan-3,4-dion und 13,2 g (0,2 Mol) Malonitril. Umkristallisation aus Äthanol. Farblose Kristalle.

Schmp.: 163°

Ausbeute: 4,2 g (18,4 % d.Th.)

Analyse: C₁₂H₁₄N₄O (228,26)

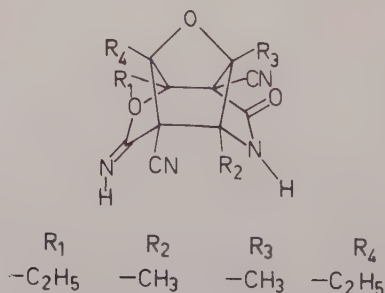
Ber.: 63,14 % C 5,29 % H 24,54 % N

Gef.: 62,71 % C 5,29 % H 24,80 % N

IR-Spektrum (KBr): 3360 (N-H), 2900 (C-H), 2250 (C≡N, nicht konj.), 2235 (C≡N, konj.), 1735, (C=O), 1635 (C=C).

PMR-Spektrum (Aceton-d₆): 0,88 (T, CH₃)
 1,48 (T, CH₃)
 2,28 (Q, CH₂)
 2,78 (Q, CH₂)
 5,15 (S, C-H)
 8,32 (bS, N-H)

2,11-Diäthyl-1,5-dicyan-4-imino-6,9-dimethyl-8-oxo-3,10-dioxa-7-azatetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}]undecan (30a)



Darstellung analog 18 nach Variante b aus 3,0 g (0,015 Mol) 17 und 1,7 g (0,015 Mol) Dipropionyl. Reinigung durch Lösen in Methanol und Fällen durch vorsichtigen Wasserzusatz.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 201 - 203° Zers.

Ausbeute: 3,1 g (65,9 % d.Th.)

Analyse: $C_{16}H_{18}N_4O_3$ (314,35)

Ber.: 61,13 % C 5,77 % H 17,82 % N

Gef.: 61,03 % C 5,89 % H 18,12 % N

IR-Spektrum (KBr): 3295, 3280, 3240 (N-H), 2250 (C≡N),
1760 (C=O), 1718 (C=N)

PMR-Spektrum (DMSO- d_6): 1,06 (T, CH_3)

1,15 (T, CH_3)

1,47 (S, CH_3)

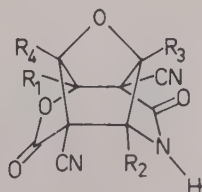
1,57 (S, CH_3)

1,7 - 2,4 zwei sich überlagernde
Quadrupletts (2 CH_2)

9,12 (bS, N-H)

9,64 (bS, N-H)

2,11-Diäthyl-1,5-dicyan-6,9-dimethyl-4,8-dioxo-3,10-
dioxo-7-azatetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}]undecan (30b)



R₁

R₂

R₃

R₄

-C₂H₅

-CH₃

-CH₃

-C₂H₅

Darstellung analog der Hydrolyse von 18 aus 1,0 g (0,003 Mol)

30a. Farblose Kristalle.

Schmp.: 204 - 207°

Ausbeute: 0,8 g (84,2 % d.Th.)

Analyse: $C_{16}H_{17}N_3O_4$ (315,33)

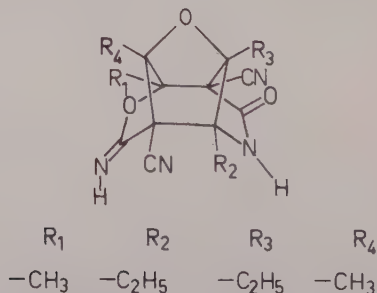
Ber.: 60,94 % C 5,43 % H 13,32 % N

Gef.: 61,15 % C 5,58 % H 13,52 % N

IR-Spektrum (KBr): 3300 (N-H), 2255 ($C\equiv N$), 1825 (Lacton-C=O),
1770 (Lactam-C=O), 1295, 1240, 1190,
1120, 970, 930.

PMR-Spektrum (DMSO- d_6): 1,05 (T, CH_3)
1,13 (T, CH_3)
1,51 (S, CH_3)
1,61 (S, CH_3)
1,8 - 2,4 zwei sich überlagernde
Quadrupletts (2 CH_2)
9,92 (bS, N-H)

6,9-Diäthyl-1,5-dicyan-4-imino-2,11-dimethyl-8-oxo-3,10-
dioxo-7-azatetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}] undecan (31a)



Entsprechend der Variante b) der Darstellung von 18 werden
0,57 g (0,0025 Mol) 28 mit 0,22 g (0,0025 Mol) Diacetyl um-
gesetzt. Umkristallisation aus siedendem Methanol.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 198° Zers.

Ausbeute: 0,55 g (69,6 % d.Th.) (Rohprodukt)

Analyse: $C_{16}H_{18}N_4O_3$ (314,35)

Ber.: 61,13 % C 5,77 % H 17,82 % N

Gef.: 60,66 % C 5,91 % H 18,27 % N

IR-Spektrum (KBr): 3280 (NH), (Imino-Gruppe); 3220, 3130 (NH); 2260 ($C\equiv N$); 1730 ($C=O$ und $C=N$).

PMR-Spektrum ($DMSO-d_6$): Zwei sich überlagernde Triplets bei 1,03 und 1,17.

Zwei Singulets (für 2 CH_3)

bei 1,57 und 1,60.

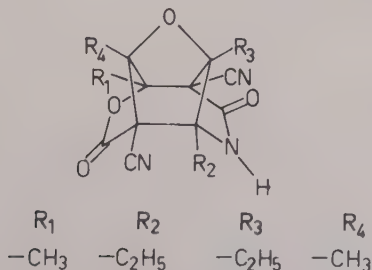
Zwei sich überlagernde Quadruplets zwischen 1,70 und 2,30.

9,20 (bS, NH)

9,63 (bS, NH)

6,9-Diäthyl-1,5-dicyan-2,11-dimethyl-4,8-dioxo-3,10-dioxa-

7-azatetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}]undecan (31b)



0,32 g (0,001 Mol) 31a werden analog der Vorschrift für 20 hydrolysiert. Umkristallisation aus Chloroform.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 185°

Ausbeute: 0,20 g (62,9 % d.Th.)

Analyse: C₁₆H₁₇N₃O₄ (315,33)

Ber.: 60,94 % C 5,43 % H 13,32 % N

Gef.: 61,01 % C 5,30 % H 13,14 % N

IR-Spektrum (KBr): 3200, 3110 (N-H), 2250 (C≡N),
1820 (Lacton-C=O), 1740 (Lactam-C=O),
1395, 1200, 1070, 950.

PMR-Spektrum (Aceton-d₆): 1,16 (T, CH₃)

1,30 (T, CH₃)

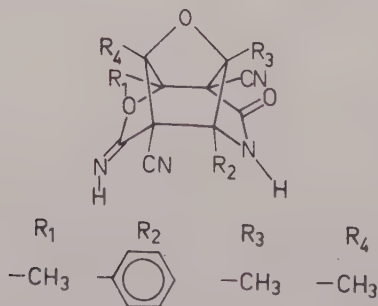
1,75 (S, CH₃)

1,80 (S, CH₃)

1,9 - 2,5 Zwei sich überlagernde
Quadrupletts (2 CH₂)

8,60 (bS, N-H)

1,5-Dicyan-4-imino-2,9,11-trimethyl-8-oxo-6-phenyl-3,10-
dioxo-7-azatetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}]undecan (32a)



2,6 g (0,01 Mol) 26 werden mit 0,86 g (0,01 Mol) Diacetyl
unter Piperidinkatalyse analog Variante b) der Darstellung

von 18 umgesetzt. Nach Filtration des gesamten Ansatzes über neutrales Al_2O_3 , Nachwaschen mit Methylenchlorid, Einengen zur Trockne und Stehenlassen in wenig Methanol kristallisiert 32a aus und kann durch Lösen in siedendem Methanol und anschließenden vorsichtigen Wasserzusatz umkristallisiert werden.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 215 - 218° Zers.

Ausbeute: 1,7 g (48,9 % d.Th.)

Analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ (348,36)

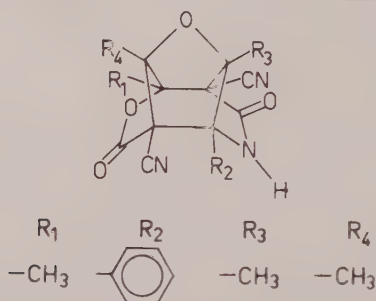
Ber.: 65,51 % C 4,63 % H 16,08 % N

Gef.: 65,83 % C 4,92 % H 16,22 % N

IR-Spektrum (KBr): 3275, 3240 (NH); 2245 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1765 ($\text{C}=\text{O}$);
1720 ($\text{C}=\text{N}$).

PMR-Spektrum (Aceton- d_6): 1,38 (S, CH_3)
1,70 (S, CH_3)
1,92 (S, CH_3)
7,59 (S, 5 H)
8,47 (bS, 1 H)
9,10 (bS, 1 H)

1,5-Dicyan-2,9,11-trimethyl-4,8-dioxo-6-phenyl-3,10-dioxo-7-azatetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}]undecan (32b)



1,4 g (0,004 Mol) 32a werden in 20 ml Methanol, 2 ml HCl konz. und 10 ml Wasser 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert 32b analysenrein aus.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 238 - 240° Zers.

Ausbeute: 1,2 g (85,7 % d.Th.)

Analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (349,35)

Ber.: 65,32 % C 4,33 % H 12,03 % N

Gef.: 65,56 % C 4,42 % H 12,00 % N

IR-Spektrum (KBr): 3310 (NH); 2250 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1810 (Lacton- $\text{C}=\text{O}$)
1765 (Lactam- $\text{C}=\text{O}$).

PMR-Spektrum (Aceton- d_6): 1,40 (s, 3 H)

1,78 (s, 3 H)

1,92 (s, 3 H)

7,59 (s, 5 H)

9,27 (bs, 1 H)

Gemisch aus 1,5-Dicyan-4-imino-2,6,9-trimethyl-8-oxo-11-

phenyl-3,10-dioxa-7-azatetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}]undecan (33a)

und

1,5-Dicyan-4-imino-6,9,11-trimethyl-8-oxo-2-phenyl-3,10-

dioxa-7-azatetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}]undecan (34a)

2,0 g (0,01 Mol) 17 werden mit 1,5 g (0,01 Mol) 1-Phenyl-1,2-propandion unter Piperidinkatalyse analog Variante b) der Darstellung von 18 umgesetzt. Umkristallisation aus Aceton liefert ein Gemisch der Isomeren 33a und 34a. Trennung durch fraktionierte Kristallisation gelang nicht. Die Isomeren konnten jedoch PMR-spektroskopisch eindeutig nachgewiesen werden.

Ausbeute: 1,8 g Gemisch (51 % d.Th.)

Analyse: C₁₉H₁₆N₄O₃ (348,36)

Ber.: 65,50 % C 4,63 % H 16,08 % N

Gef.: 65,34 % C 4,57 % H 15,99 % N

IR-Spektrum (KBr): 3340, 3280, 3260, 3240, 3160 (N-H)
2250 (C≡N), 1755 (C=O), 1730 (C=N)
1503, 1455, 1392, 1335, 1322, 1222,
1210, 1135, 1067, 1045, 1040, 1020,
740, 700, 675.

PMR-Spektrum (DMSO-d₆):

1,17 (S)	} 6 CH ₃
1,33 (S)	
1,50 (S als Schulter)	
1,53 (S)	
1,68 (S)	
1,71 (S)	

7,20 - 7,70 (M) 10 Phenylprotonen

9,50 (bS) 2N-H

9,90 (bS) 2N-H

Gemisch aus

1,5-Dicyan-2,6,9-trimethyl-4,8-dioxo-11-phenyl-3,10-dioxo-7-azatetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}]undecan (33b)

und

1,5-Dicyan-6,9,11-trimethyl-4,8-dioxo-2-phenyl-3,10-dioxo-7-azatetracyclo[4.2.1.1^{2,5}.1^{9,11}]undecan (34b)

1,4 g des Gemisches aus 33a und 34a werden analog der Darstellung von 32b verseift. Man erhält ein Gemisch der Isomeren 33b und 34b, die PMR-spektroskopisch nachgewiesen wurden.

Ausbeute: 1,1 g Gemisch (79 % d.Th.)

Analyse: C₁₉H₁₅N₃O₄ (349,35)

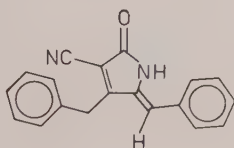
Ber.: 65,32 % C 4,32 % H 12,02 % N

Gef.: 65,48 % C 4,54 % H 12,03 % N

IR-Spektrum (KBr): 3330 (N-H), 2250 (C≡N), 1805 (Lacton-C=O),
1755 (Lactam-C=O), 1452, 1415, 1395,
1388, 1284, 1254, 1190, 1121, 1070,
1060, 1035, 1015, 950, 772, 737,
700, 680.

PMR-Spektrum (DMSO-d ₆):	1,18 (s)	} Insgesamt 18 Protonen aus 6 Methylgruppen
	1,45 (s)	
	1,59 (s)	
	1,71 (s)	
	1,76 (s)	
	7,2 - 7,7 (M)	10 Phenylprotonen
	10,12 (bs)	2 N-H

(Z)-5-Benzal-4-benzyl-3-cyan-3-azacyclopenten-2-on (38a)



21,4 g (0,09 Mol) 1,4-Diphenylbutan-2,3-dion werden mit 7,55 g (0,09 Mol) Cyanacetamid in 400 ml Methylenchlorid unter Zusatz von 0,5 ml Piperidin zwei Tage lang am Wasserabscheider gekocht. Die Lösung wird auf ca. 100 ml eingeeengt und auf 0° abgekühlt. Die ausgefallenen gelben Kristalle werden abgesaugt und zum Entfernen von überschüssigem Cyanacetamid mit heißem Äthanol oder Aceton gewaschen und sind danach analysenrein.

Leuchtend gelbe, glänzende Kristalle.

Schmp.: ab 220° Zers.

Ausbeute: 11,8 g (42,6 % d.Th.)

Analyse: C₁₉H₁₄N₂O (286,34)

Ber.: 79,70 % C 4,93 % H 9,78 % N

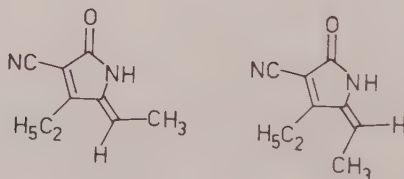
Gef.: 79,96 % C 5,00 % H 9,91 % N

IR-Spektrum (KBr): 3200 (N-H), 3020 (arom. C-H), 2230 (C≡N),
1675 (C=O), 1640 (C=C), 1590, 1495
(arom. C=C), 1455, 1145, 910, 780,
758, 752, 718, 680.

PMR-Spektrum (DMSO-d₆): 4,23 (S, 2 H)
 6,90 (S, 1 H)
 7,3 - 7,9 (M, 10 H)
 10,80 (bS, 1 H)

4-Äthyl-5-äthyliden-3-cyan-3-azacyclopenten-2-on 38b/39b

Zwischen der E- und Z-Form kann nicht endgültig entschieden werden.



1,8 g (0,01 Mol) 23b werden in 60 ml Benzol suspendiert und nach Zusatz von 4 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure am Wasserabscheider erhitzt. Nach ca. 20 Minuten ist die Wasserabscheidung beendet und das Benzol wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird aus siedendem Äthanol umkristallisiert. Nach zweimaligem Umkristallisieren sind die zunächst tieforangeroten Kristalle nur noch blaß orangegelb.

Schmp.: 178° Zers.

Ausbeute: 1,0 g (58,1 % d.Th.)

Analyse: C₉H₁₀N₂O (162,19)

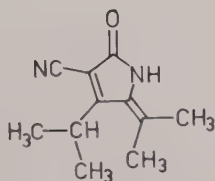
Ber.: 66,64 % C 6,21 % H 17,27 % N

Gef.: 66,48 % C 6,24 % H 17,15 % N

IR-Spektrum (KBr): 3150 (N-H), 3060, 3030, 2985, 2945,
2885 (C-H), 2225 (C≡N), 1687 (C=O),
1657 (C=C), 1587, 1468, 1353, 1165,
1140, 1046, 884, 776, 698.

PMR-Spektrum (CDCl₃): 1,33 (T, CH₃)
2,10 (D, CH₃)
2,73 (O, CH₂)
5,86 (Q, CH)
10,1 (bS, N-H)

3-Cyan-4-isopropyl-5-isopropyliden-3-azacyclopenten-2-on 38c



Umsetzung analog der Darstellung von 38b/39b aus 2,0 g
(0,01 Mol) 23c. Umkristallisation aus siedendem Äthanol.

Orangefarbene Nadeln.

Schmp.: 188° Zers.

Ausbeute: 0,95 g (52,2 % d.Th.)

Analyse: C₁₁H₁₄N₂O (190,25)

Ber.: 69,45 % C 7,42 % H 14,72 % N

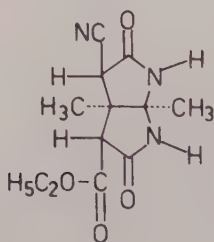
Gef.: 69,31 % C 7,53 % H 14,67 % N

IR-Spektrum (KBr): 3190 (N-H), 3050, 3000, 2980,
2940 (C-H), 2225 (C≡N), 1685 (C=O),
1630 (C=C), 1570, 1393, 1335, 1312,
1203, 1108, 840, 782.

PMR-Spektrum (CDCl₃): 1,41 (D, 2 CH₃)
2,17 (S, CH₃)
2,20 (S, CH₃)
3,37 (Sept., 1 H)
10,30 (bS, N-H)

4-Äthoxycarbonyl-6-cyan-1,5-dimethyl-2,8-diaza-cis-bicyclo-
[3.3.0] octan-3,7-dion (40)

Keine eindeutige Angabe der Konfiguration möglich.



3,04 g (0,02 Mol) 23a und 2,25 g (0,02 Mol) Cyanessigester
werden analog der Vorschrift b) für 5A umgesetzt. Umkristall-
sation aus siedendem Wasser.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 215°

Ausbeute: 3,9 g (73,6 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{15}N_3O_4$ (265,27)

Ber.: 54,33 % C 5,69 % H 15,84 % N

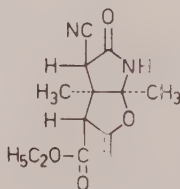
Gef.: 54,37 % C 5,69 % H 15,90 % N

IR-Spektrum (KBr): 3290 (NH); 3200 - 3050 (NH); 2995, 2985,
2910 (CH); 2250 ($C\equiv N$); 1745, 1730,
1695 (3 C=O).

PMR-Spektrum (DMSO- d_6): 1,27 (T, CH_3)
1,29 (S, CH_3)
1,40 (S, CH_3)
3,86 (S, 1 H)
4,20 (Q, CH_2)
4,30 (S, 1 H)
8,68 (bS, 1 NH)
9,07 (bS, 1 NH)

4-Äthoxycarbonyl-6-cyan-1,5-dimethyl-2-oxa-8-aza-cis-
bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (41a)

Keine eindeutige Angabe der Konfiguration möglich.



3,04 g (0,02 Mol) 23a und 2,64 g (0,02 Mol) Malonsäure-dimethylester werden in 20 l Äthanol gelöst und in eine auf 0° gekühlte Lösung von 0,46 g (0,02 Mol) Natrium in 50 ml Äthanol eingetropft. Nach 3stündigem Rühren bei 0° wird die Lösung durch Einleiten von HCl-Gas schwach angesäuert, das ausgefallene Natriumchlorid abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit werden auf ca. 20 ml eingeeengt und kaltgestellt, wobei 41a ausfällt. Umkristallisation aus Äthanol.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 144°

Ausbeute: 2,7 g (50,7 % d.Th.)

Analyse: C₁₂H₁₄N₂O₅ (266,26)

Ber.:	54,13 % C	5,30 % H	10,52 % N
-------	-----------	----------	-----------

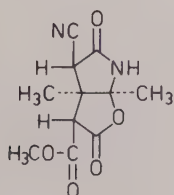
Gef.:	54,59 % C	5,19 % H	10,80 % N
-------	-----------	----------	-----------

IR-Spektrum (KBr): 3280 (NH); 2990, 2985, 2920, 2875 (CH);
2250 (C≡N); 1790 (Lacton-C=O);
1730 (Ester-C=O); 1710 (Lactam-C=O).

PMR-Spektrum (Aceton-d₆): 1,33 (T, CH₃)
1,57 (S, CH₃)
1,77 (S, CH₃)
4,18 (S, 1 H)
4,30 (Q, CH₂)
4,50 (S, 1 H)
8,57 (bS, NH)

6-Cyan-4-methoxycarbonyl-1,5-dimethyl-2-oxa-8-aza-cis-
bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (41b)

Keine eindeutige Angabe der Konfiguration möglich.



3,04 g (0,02 Mol) 23a und 2,64 g (0,02 Mol) Malonsäure-
dimethylester werden analog der Vorschrift für 41a umgesetzt,
doch wird in Methanol statt Äthanol gearbeitet.

Umkristallisation aus Wasser.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 203° Zers.

Ausbeute: 2,9 g (57,4 % d.Th.)

Analyse: $C_{11}H_{12}N_2O_5$ (252,23)

Ber.: 52,38 % C 4,80 % H 11,10 % N

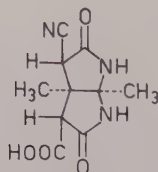
Gef.: 52,48 % C 4,62 % H 11,00 % N

IR-Spektrum (KBr): 3290 (NH); 2890, 2870 (C-H);
2255 (C≡N); 1815 (Lacton-C=O);
1735 (Ester-C=O); 1725 (Lactam-C=O).

PMR-Spektrum (DMSO- d_6): 1,37 (s, CH_3)
1,57 (s, CH_3)
3,77 (s, O- CH_3)
4,53 (s, CH)
4,74 (s, CH)
9,77 (s, NH)

4-Carboxy-6-cyan-1,5-dimethyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]-
octan-3,7-dion (42)

Keine eindeutige Angabe der Konfiguration möglich.



1,3 g (0,005 Mol) 40 werden in 20 ml 2proz. Kalilauge
suspendiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei

eine klare Lösung entsteht. Nach Ansäuern mit Salzsäure auf pH 1 fällt 42 kristallin aus und ist nach gründlichem Waschen mit Wasser analysenrein.

Farblose Kristalle.

Schmp.: $147 - 150^{\circ}$ (Decarboxylierung)

Ausbeute: 0,65 g (54,9 % d.Th.)

Analyse: $C_{10}H_{11}N_3O_4$ (237,22)

Ber.: 50,63 % C 4,67 % H 17,71 % N

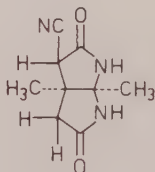
Gef.: 48,45 % C 5,14 % H 16,83 % N

IR-Spektrum (KBr): 3470 (O-H), 3295 (N-H), 2987, 2900 (C-H),
2260 (C $\equiv$ N), 1755, 1705 (C=O), 1475,
1433, 1395, 1355, 1260, 1160, 1118,
1035, 1018.

PMR-Spektrum (DMSO- d_6): 1,34 (s, CH₃)
1,40 (s, CH₃)
3,70 (s, C-H)
4,35 (s, C-H)
5,6 (sehr breites Singulett,
COOH und H₂O)
8,80 (bs, N-H)
9,20 (bs, N-H)

4-Cyan-1,5-dimethyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-
3,7-dion (43)

Diastereomeren- und Enantiomerengemisch.



0,5 g (0,002 Mol) 42 werden in 0,5 ml Dimethylsulfoxid 30 Minuten lang auf 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 2 ml Methanol versetzt und bei Raumtemperatur der Kristallisation überlassen. Die ausgefallenen Kristalle sind nach Waschen mit Methanol analysenrein.

Farblose Kristalle.

Schmp.: ab 254° Zers.

Ausbeute: 0,2 g (50 % d.Th.)

Analyse: $C_9H_{11}N_3O_2$ (193,21)

Ber.: 55,95 % C 5,74 % H 21,75 % N

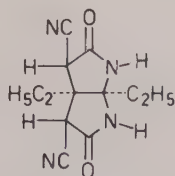
Gef.: 56,04 % C 5,87 % H 21,90 % N

IR-Spektrum (KBr): 3230, 3090 (N-H), 2888 (C-H),
2260 (C≡N), 1725, 1680 (C=O),
1478, 1430, 1410, 1360, 1282,
1168, 1150, 1120, 1038, 972, 668.

PMR-Spektrum (DMSO- d_6): 1,23 (s, CH_3)
 1,35 (s, CH_3)
 2,37 (bs, CH_2)
 4,23, 4,27 (2 s, C-H)
 8,50 (bs, N-H)
 9,10 (bs, N-H)

1,5-Diäthyl-4,6-dicyan-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (46)

Enantiomeregemisch aus 4R, 6R... und 4S, 6S....



a) 0,55 g (0,0025 Mol) 47 werden in wenig Methanol suspendiert und durch tropfenweisen Zusatz von 1 N methanolischer Kalilauge in Lösung gebracht. Die Lösung wird 10 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt und noch heiß mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Aus dem entstandenen Niederschlag wird durch fraktionierte Kristallisation mit heißem Wasser 46 isoliert.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 245° Zers.

Ausbeute: 0,25 g (48 % d.Th.)

Analyse: $C_{12}H_{14}N_4O_2$ (246,27)

Ber.: 58,53 % C 5,73 % H 22,75 % N

Gef.: 58,55 % C 5,77 % H 23,01 % N

IR-Spektrum (KBr): 3280, 3170, 3120 (N-H), 2990, 2957,
2902 (C-H), 2262, 2258 (C≡N), 1755,
1713 (C=O), 1468, 1450, 1365, 1313,
1172, 1163, 1146, 1005, 897, 753.

PMR-Spektrum (DMSO- d_6): 0,98 (T, CH_3)

1,03 (T, CH_3)

1,5 - 2,1 zwei sich überlagernde
Quadrupletts (2 CH_2)

4,41 (S, C-H)

4,83 (S, C-H)

9,30 (bS, N-H)

9,36 (bS, N-H)

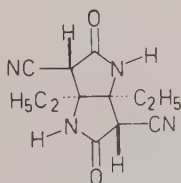
b) Analog der Darstellung von 5A nach Variante b) aus 3,6 g (0,02 Mol) 23b und 1,3 g (0,02 Mol) Malonitril. Dabei fällt beim Ansäuern der Alkoholatlösung zunächst neben Natriumchlorid eine geringe Menge 47 an.

Einengen des Filtrats ergibt dann fast reines 46. Umkristallisation aus siedendem Wasser.

Ausbeute: 4,2 g (85,7 % d.Th.)

1,5-Diäthyl-4,8-dicyan-2,6-diaza-cis-bicyclo [3.3.0] octan-3,7-dion (47)

Vermutlich wie 3A d.h. Enantiomeregemisch aus 4S, 8S-... und 4R, 8R-....



a) Analog der Darstellung von 3A nach Variante c) aus 2,3 g (0,01 Mol) 28.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 248° Zers.

Ausbeute: 1,4 g (56 % d.Th.)

Analyse: C₁₄H₁₄N₄O₂ (246,27)

Ber.: 58,53 % C 5,73 % H 22,75 % N

Gef.: 58,85 % C 5,66 % H 22,64 % N

IR-Spektrum (KBr): 3210, 3120 (N-H); 2990, 2910 (C-H);
2260 (C≡N); 1735, 1720 (C=O).

PMR-Spektrum (DMSO-d₆): 1,00 (T, 6 H)

1,72 (Q, 4 H)

4,47 (S, 2 H)

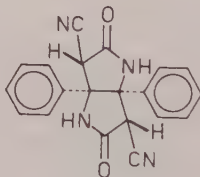
9,25 (S, 2 H)

b) Analog der Darstellung von 3A nach Variante b) aus 0,9 (0,005 Mol) 23b und 0,33 g (0,005 Mol) Malonitril. Reaktionszeit: 40 Stunden.

Ausbeute: 0,8 g (65 % d.Th.)

4,8-Dicyan-1,5-diphenyl-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-
3,7-dion (48)

Vermutlich wie 3A Enantiomerengemisch aus 4R, 8R-... und 4S, 8S-....



Darstellung aus 2,76 g (0,01 Mol) 23f und 0,66 (0,01 Mol) Malonitril analog der Variante b) der Darstellung von 3A.
Umkristallisation aus Methanol unter Zusatz von Wasser und aus Nitromethan.

Farblose, glänzende Blättchen.

Schmp.: 235° Zers.

Ausbeute: 2,9 g (84,8 % d.Th.)

Analyse: C₂₀H₁₄N₄O₂ (342,36)

Ber.:	70,17 % C	4,12 % H	16,36 % N
-------	-----------	----------	-----------

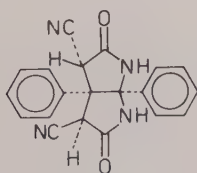
Gef.:	70,33 % C	4,14 % H	16,56 % N
-------	-----------	----------	-----------

IR-Spektrum (KBr): 3265 (N-H), 2915 (C-H), 2260 (C≡N),
1755, 1733 (C=O), 1505, 1452, 1425,
1345, 1060, 910, 880, 825, 793,
745, 690.

PMR-Spektrum (DMSO-d₆): 5,47 (s, 2 H)
6,9 - 7,4 (m, 10 H)
9,84 (bs, 2 N-H)

4,6-Dicyan-1,5-diphenyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-
3,7-dion (49)

Enantiomerengemisch aus 4R, 6R-... und 4S, 6S-...



2,76 g (0,01 Mol) 23f und 0,66 g (0,01 Mol) Malonitril
werden unter Alkoholatkatalyse analog zur Darstellung von 5A
nach Variante b) umgesetzt. Beim Ansäuern fällt ein Gemisch
aus 48 und 49 aus. Reinigung durch fraktionierte Kristalli-
sation aus Methanol und Methanol/Wasser. Abschließende Um-
kristallisation aus Nitromethan.

Farblose, glänzende Blättchen.

Schmp.: 239° Zers.

Ausbeute: 2,5 g Rohprodukt (73,1 % d.Th.)

Analyse: $C_{20}H_{14}N_4O_2$ (342,36)

Ber.: 70,17 % C 4,12 % H 16,36 % N

Gef.: 69,67 % C 4,02 % H 16,44 % N

IR-Spektrum (KBr): 3265 (N-H), 2260 (C≡N), 1755, 1730 (C=O), 1450, 1230, 745, 690.

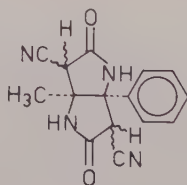
PMR-Spektrum (DMSO- d_6):

(DMSO- d_6 /Benzol- d_6):

5,50 (S, 2 H)	5,43 (S, 1 H)
	5,57 (S, 1 H)
7,10 (S, 5 H)	6,9 -
7,18 (S, 5 H)	7,4 (M, 10 H)
9,93 (bS, 1 H)	10,00 (bS, 1 H)
10,14 (bS, 1 H)	10,20 (bS, 1 H)

4,8-Dicyan-1-methyl-5-phenyl-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]-octan-3,7-dion (50)

(Enantiomeren- und Diastereomerengemisch)



a) Analog der Darstellung von 3A nach Variante c) aus 1,7 g (0,007 Mol) 26. Umkristallisation aus Äthanol/Wasser 1+2.

Ausbeute: 0,6 g (35,3 % d.Th.)

b) Analog der Darstellung von 3A nach Variante d) aus 0,3 g (0,001 Mol) 32b in konzentriertem Ammoniak.

Ausbeute: ca. 0,05 g

c) Aus 23d und Malonitril unter Piperidinkatalyse.

Ausbeute: 25 %

d) Aus 23e und Malonitril unter Piperidinkatalyse.

Ausbeute: 70 %

Die Reaktion nach c) und d) erfolgt analog der Darstellung von 3A nach Variante b).

In allen Fällen wurden in der Zusammensetzung schwankende Gemische der Diastereomeren erhalten. Die IR-Spektren änderten sich beim Umkristallisieren. Den PMR-Spektren nach macht eine Komponente ca. 80 % des Gemisches aus, daneben werden jedoch mindestens zwei weitere mögliche Diastereomere registriert.

Weiß bis elfenbeinfarbene Kristalle.

Schmp.: ab 213° Zers.

Analyse: $C_{15}H_{12}N_4O_2$ (280,29)

Ber.: 64,28 % C 4,32 % H 19,99 % N

Gef.: 64,41 % C 4,18 % H 20,62 % N

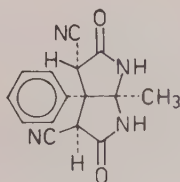
IR-Spektrum (KBr): 3270 (N-H), 2915, 2875 (C-H),
2260 (C≡N), 1725 (C=O), 1450,
1420, 1395, 1360, 1280, 1132,
1118, 1000, 882, 823, 760,
740, 690.

PMR-Spektrum: (Die Signale der in geringerer Konzentration vorliegenden Diastereomeren in Klammern)

DMSO-d ₆		Aceton-d ₆	
(0,81	Methylgruppe	1,01)	
1,02	(S, CH ₃)	1,30	
(1,12	Methylgruppe	1,33)	
(4,05	C-H	4,04)	
4,57	(S, 1 H)	4,30	
(4,83	C-H	4,70)	
(5,20	C-H	5,20)	
5,54	(S, 1 H)	5,25	
7,50	(S, 5 H)	7,4 - 7,8	(M, 5 H)
(8,80	N-H)		
9,30	(bS, N-H)	8,28	
9,70	(bS, N-H)	8,65	
(9,96	N-H)		

4,6-Dicyan-1-methyl-5-phenyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]-
octan-3,7-dion (51A)

Enantiomerengemisch aus 4R, 6R-... und 4S, 6S-....



Analog der Darstellung von 5A nach Variante b) werden
4,3 g (0,02 Mol) 23d und 1,3 g (0,02 Mol) Malonitril umge-
setzt. Umkristallisation aus siedendem Wasser.

Farblose Kristalle.

Schmp.: 265° Zers.

Ausbeute: 3,6 g (64,3 % d.Th.)

Analyse: C₁₅H₁₂N₄O₂ (280,29)

Ber.: 64,28 % C 4,32 % H 19,99 % N

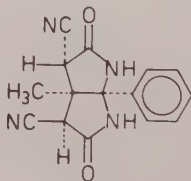
Gef.: 64,31 % C 4,27 % H 20,04 % N

IR-Spektrum (KBr): 3335, 3290 (N-H), 2900 (C-H),
2255 (C≡N), 1770, 1725 (C=O),
1467, 1445, 1390, 1180, 1153,
750, 730, 695.

PMR-Spektrum (DMSO-d₆): 1,02 (S, 3 H)
 5,28 (S, 1 H)
 5,40 (S, 1 H)
 7,2 - 7,7 (M, 5 H)
 9,33 (bS, N-H)
 9,57 (bS, N-H)

4,6-Dicyan-5-methyl-1-phenyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]-
octan-3,7-dion (52A)

(Enantiomerengemisch aus 4R, 6R... und 4S, 6S....)



a) Beim Einengen der bei der Darstellung von 52B anfallender Mutterlauge fällt 52A in verunreinigter Form aus. Reinigung durch Umkristallisation aus siedendem Wasser oder Methanol/Wasser.

Farblose Kristalle.

Schmp.: ab 260° Zers.

Ausbeute: 0,5 g Rohprodukt (35,7 % d.Th.)

Analyse: C₁₅H₁₂N₄O₂ (280,29)

Ber.: 64,28 % C 4,32 % H 19,99 % N

Gef.: 63,98 % C 4,32 % H 19,98 % N

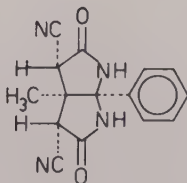
IR-Spektrum (KBr): 3320 (Schulter), 3310 (N-H),
2900 (C-H), 2260 (C≡N), 2250 (C≡N),
1765, 1725 (C=O), 1455, 1440, 1153,
1075, 790, 768, 700.

PMR-Spektrum (DMSO-d₆): 0,87 (S, 3 H)
4,39 (S, 1 H)
5,02 (S, 1 H)
7,41 (S, 5 H)
9,68 (bS, N-H)
9,80 (bS, N-H)

b) Analog der Darstellung von 5A nach Variante c) aus
1,0 g 50.

Ausbeute: ca. 80 mg (8 % d.Th.)

4R,6S-4,6-Dicyan-5-methyl-1-phenyl-2,8-diaza-cis-bicyclo-
[3.3.0]octan-3,7-dion (52B)



1,07 g (0,005 Mol) 23e und 0,33 g (0,005 Mol) Malonitril
werden in 20 ml absolutem Äthanol gelöst und in eine auf 0°

gekühlte Lösung von 0,12 g (0,005 Mol) Natrium in 30 ml absolutem Äthanol eingetropft. Nach 3stündigem Rühren bei 0 - 5° ist das Na-Salz von 52B ausgefallen. Es wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert bis pH 1, wobei zunächst alles wieder in Lösung geht, und der nach 15 Minuten entstandene Niederschlag von 52B abgesaugt und mit Wasser und Äthanol gewaschen, um das mit ausgefallene Natriumchlorid zu entfernen. Waschflüssigkeit und Mutterlauge dienen zur Gewinnung des leichter löslichen 52A. Umkristallisation aus siedendem Methanol oder Wasser ist möglich, doch geht 52B bei längerem Erhitzen in 52A über.

Farblose Kristalle.

Schmp.: ab 260° Zers.

Ausbeute: 0,7 g (50 % d.Th.)

Analyse: $C_{15}H_{12}N_4O_2$ (280,29)

Ber.: 64,28 % C 4,32 % H 19,99 % N

Gef.: 64,50 % C 4,24 % H 20,02 % N

IR-Spektrum (KBr): 3315 (N-H), 2920 (C-H), 2250 (C≡N),
1745, 1705 (C=O), 1450, 1240, 1100,
1073, 783, 758, 725, 698.

PMR-Spektrum (DMSO-d₆): 0,95 (s, 3 H)
4,60 (s, 2 H)
7,45 (s, 5 H)
9,85 (bs, 2 H)

Nach zweitägigem Stehen in DMSO ist 52B weitgehend in 52A übergegangen.

Lebenslauf

Am 23. Dezember 1944 wurde ich als Sohn des Apothekers Hans Roeber und seiner Ehefrau Dorothea, geb. Lichthardt, in Bad Nauheim geboren.

Von 1951 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Bad Nauheim, anschließend das Altsprachliche Gymnasium der Augustinerschule in Friedberg, wo ich am 20. Februar 1964 das Zeugnis der Reife erhielt.

Von April 1964 bis März 1966 leistete ich meinen Wehrdienst ab, den ich als Leutnant d. Res. beendete.

Von April 1966 bis März 1967 war ich als Apothekerpraktikant in der Apotheke der Universitätskliniken in Gießen tätig. Das zweite Praktikantenjahr bis zum März 1968 absolvierte ich in der Sprudel-Apotheke in Bad Nauheim. Am 6. März 1968 bestand ich die Pharmazeutische Vorprüfung vor dem Prüfungsausschuß in Darmstadt.

Im Sommersemester 1968 nahm ich das Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg auf, das ich am 7. April 1971 mit der Pharmazeutischen Prüfung abschloß. Nach einem Fortgeschrittenenpraktikum im Sommersemester 1971 begann ich im Oktober 1971 mit der Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Hartke.

Meine Approbation als Apotheker erhielt ich am 1. Oktober 1971. Seit Juni 1973 bin ich als wiss. Angestellter am Pharmazeutischen Institut beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Böhme, Dimroth, Ebel, Haake, Hartke, Kating, Krieglstein, List, Nöth, Nultsch, Schiff, Schmid, Schmitz, Seitz, Siess, Stamm, Unterhalt, Walcher, Wichtl, Willuhn.

